

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE 2-ISOXAZOLINES EN VUE DE
LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA NÉGAMYCINE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
SYLVIE JUNEAU

NOVEMBRE 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*Il faut toujours se réserver le droit de rire le lendemain
de ses idées de la veille...*

- Napoléon Bonaparte

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire, qui représente pour moi le journal de bord d'une formidable aventure.

Mes remerciements vont d'abord à mon directeur de recherche, le Pr. Livain Breau, pour m'avoir jadis accueillie dans son équipe de recherche et m'avoir initiée au fabuleux monde de la synthèse organique. Son optimisme inégalable, sa disponibilité et son implication furent très stimulants dans l'accomplissement de ce nouveau projet de recherche.

Je tiens aussi à remercier Julien Martel et Jean-François Cantel, qui furent mes stagiaires ainsi que mes fidèles alliés dans cette quête aux 2-isoxazolines. Un grand merci également à mes collègues de laboratoire Jean-François Chiasson, Marc-André Desjardins, Dr. Amadou Yaya et Dr. David Perelle, dont le soutien et les conseils furent très appréciés et avec qui il fut si agréable de travailler. La réalisation de ce projet n'aurait pas été possible sans la précieuse collaboration de Mme Lethanh pour les analyses RMN et d'Isabelle Rheault pour la spectrométrie de masse. Je tiens également à remercier les techniciennes et le corps professoral du département de chimie de l'UQÀM pour leur disponibilité.

Enfin, je ne peux passer sous silence le soutien perpétuel de ma famille, mes parents Lucille et Maurice, ainsi que mon parrain Georges, dans la poursuite de mes études supérieures. Merci également à mes amies et amis qui ont su m'encourager et me soutenir moralement dans les moments les plus intenses de ce long cheminement.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xiv
LISTE DES SYMBOLES.....	xvi
RÉSUMÉ	xvii
CHAPITRE I	
PRÉSENTATION DE LA RECHERCHE	1
1.1 Les 2-isoxazolines.....	1
1.1.1 Généralités.....	1
1.1.2 Les 2-isoxazolines et leur activité biologique.....	2
1.1.3 Ouverture et applications synthétiques des 2-isoxazolines.....	4
1.2 La (+)-négamycine.....	11
1.2.1 Les propriétés biologiques de la (+)-négamycine.....	11
1.2.2 Les propriétés biologiques d'analogues de la (+)-négamycine.....	13
1.2.3 Synthèses racémiques et diastéréosélectives de la négamycine.....	17
1.3 Synthèse asymétrique des 2-isoxazolines.....	24
1.3.1 Voies de synthèses des dérivés 2-isoxazolines.....	24
1.3.2 Mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	26
1.3.3 Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire.....	27
1.3.4 Stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire.....	30
1.4 Hypothèse de travail	32
1.5 But de la présente recherche.....	37
1.5.1 Objectif général.....	37
1.5.2 Objectifs spécifiques.....	37

CHAPITRE II

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	41
2.1 Préparation de l'oléfine chirale 80a	41
2.1.1 Préparation de l'auxiliaire (-)-8- <i>N</i> -benzylaminomenthol 77	41
2.1.2 Conversion du (-)-8- <i>N</i> -benzyl 77 en (-)-8- <i>N</i> -tosylaminomenthol 78 ...	43
2.1.3 Condensation du (-)-8- <i>N</i> -tosylaminomenthol 78 pour former l'oléfine <i>N</i> -tosylperhydrobenzoxazine 80a	46
2.2 Préparation de précurseurs de l'oxyde de nitrile 81	53
2.2.1 Tentatives de préparation de l'oxime du formylacétate de <i>tert</i> -butyle 96	53
2.2.2 Tentatives de préparation du 3-nitropropanoate d'éthyle 101	56
2.2.3 Préparation du 3-nitropropanoate de méthyle 103	62
2.3 Études de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec le 4-nitrobutanoate de méthyle...	67
2.3.1 Cycloaddition 1,3-dipolaire racémique avec le diéthylacétal d'acroléine 89	67
2.3.2 Caractérisation du 3-[5-(diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl] propanoate de méthyle 107	69
2.3.3 Cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique avec l'oléfine 80a	71
2.4 Étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oléfine chirale 80a et le 3-nitropropanoate de méthyle 103 précurseur de l'oxyde de nitrile 81	75
2.4.1 Optimisation de la synthèse asymétrique de la 2-isoxazoline 82a précurseur de la (+)-négamycine.....	75
2.4.2 Étude du rôle de la base dans le mécanisme d'activation des nitroesters 103 et 104 avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109	80

2.5	Caractérisation et détermination de la configuration absolue au centre C5' des 2-isoxazolines 108a , 108b , 82a et 82b	84
2.5.1	Caractérisation du (-)-3-{(5 <i>R</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108a	84
2.5.2	Caractérisation du (+)-3-{(5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108b	87
2.5.3	Caractérisation des isomères (- et +)-2-{(5 <i>R</i> et 5 <i>S</i>) [(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82a et 82b	90
2.6	Travaux futurs.....	95
CONCLUSION.....		96
CHAPITRE III		
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....		98
3.1	Généralités.....	98
3.2	Matériel.....	101
3.3	Description des protocoles et des produits.....	103
3.3.1	(-)-(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-Méthyl-2-(1'-méthyl-1'-benzylamino)-éthylcyclohexan-1-ol 77	103
3.3.2	(-)-(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-Méthyl-2-(1'-méthyl-1'-aminoéthyl)-cyclohexan-1-ol 87	106
3.3.3	(-)- <i>N</i> -[1-((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-méthyl-cyclohexyl)-1-méthyl-éthyl]-4-méthylbenzènesulfonamide 78	107
3.3.4	(+)-(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-2-Éthényl- <i>N</i> - <i>para</i> -toluènesulfonyl-4,4,7-triméthyl-octahydro-1,3-benzoxazine 80a	109
3.3.5	5-(Éthoxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 91	111
3.3.6	5-(Méthoxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 92 ...	112
3.3.7	5-(Hydroxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 94 ...	113

3.3.8	2-Hydroxy-3-nitropropanoate d'éthyle 99	114
3.3.9	3-Nitroacrylate d'éthyle 100	116
3.3.10	3-Nitropropanoate de méthyle 103	117
3.3.11	3-[5-(Diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle 107	119
3.3.12	(- et +)-3-{(5 <i>R</i> et 5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108	121
3.3.12a	(-)-3-{(5 <i>R</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108a	122
3.3.12b	(+)-3-{(5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108b	124
3.3.13	(- et +)-2-{(5 <i>R</i> et 5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82	126
3.3.13a	(-)-2-{(5 <i>R</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82a	128
3.3.13b	(+)-2-{(5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82b	130
RÉFÉRENCES ET NOTES		133

LISTE DES FIGURES

Figure	page
1.1	Structure et nomenclature de certains hétérocycles à 5 membres.....1
1.2	Analogues anti-cancer de la Combrestatine A-4.....2
1.3	Exemples de dérivés 2-isoxazoline possédant diverses bio-activités.....3
1.4	Les 2-isoxazoline et leurs conversions en synthons hautement fonctionnalisés.....4
1.5	Utilisation d'un intermédiaire 2-isoxazoline dans la synthèse totale de la (-)-Lasonolide A.....5
1.6	Hydrogénolyse d'un précurseur 2-isoxazoline de l'agent BCX-1812.....6
1.7	Synthèse d'iminosucres à partir de dérivés 2-isoxazoline.....6
1.8	Réduction de 2-isoxazoline pour la synthèse d'antibiotiques.....7
1.9	Structure d'hydroxyindolizidine à propriétés thérapeutiques.....8
1.10	Induction asymétrique lors de l'ouverture de l'anneau 2-isoxazoline.....9
1.11	Synthèse de la 2-hydroxyindolizidine à partir d'une 2-isoxazoline.....9
1.12	Autres exemples de réduction asymétrique de cycles 2-isoxazoline.....10
1.13	Structure de la (+)-négamycine.....11
1.14	Structures d'analogues leucylnégamycine.....14

1.15	Structures d'analogues de la partie δ -hydroxy- β -lysine de la (+)-négamycine.....	14
1.16	Analogues de la partie acide hydrazinoacétique de la (+)-négamycine.....	15
1.17	Analogues de l'amine terminal de la (+)-négamycine.....	16
1.18	Synthèses énantiosélectives de la (+)-négamycine à partir de composés chiraux possédant le centre C3 et/ou C5.....	18
1.19	Synthèse énantiosélective de la (+)-négamycine et de la (-)-3- <i>épi</i> -négamycine par Kibayashi.....	19
1.20	Synthèse énantiosélective de la (+)-négamycine et de la (-)-5- <i>épi</i> -négamycine par Hegedus.....	20
1.21	Synthèse asymétrique de la (+)-négamycine par Davies et Ichihara.....	21
1.22	Synthèse totale énantiosélective de la (+)-négamycine par Williams.....	22
1.23	Dernière synthèse asymétrique de la (+)-négamycine par Hayashi et <i>al</i>	23
1.24	Fin de la synthèse totale de la (+)-négamycine par Naidu et Kumar.....	23
1.25	Formation de 2-isoxazolines par nitrosation du cyclopropane.....	24
1.26	Formation de l'anneau isoxazoline par le nitronate de silyle.....	25
1.27	Synthèse des 2-isoxazolines par la réaction de cycloaddition entre l'oxyde de nitrile et l'oléfine.....	25
1.28	État de transition de la réaction 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile.....	26
1.29	Interactions orbitales primaires contrôlant la régiosélectivité de la réaction.....	28

1.30	Interactions interorbitales entre le dipôle et le dipolarophile dans le cas d'un alcène monosubstitué.....	29
1.31	Faiblesse de la diastéréosélectivité entre un oxyde de nitrile linéaire et un alcène plan.....	30
1.32	Formation d'une 2-isoxazoline utilisant l'auxiliaire d'Oppolzer.....	31
1.33	Emploi d'un alcène muni d'un auxiliaire chiral dérivé du D-fructose.....	31
1.34	Emploi d'un auxiliaire chiral 2,5- <i>trans</i> -2,5-diphénylpyrrolidine.....	32
1.35	Différence de stéréosélectivité lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'auxiliaire chiral <i>N</i> -benzyl et <i>N</i> -tosylperhydrobenzoxazine et l'oxyde de phénylacétonitrile.....	33
1.36	Schéma réactionnel envisagé pour la synthèse de la (+)-négamycine.....	36
1.37	Génération des oxydes de nitrile par halogénéation suivie d'une déshydrohalogénéation des oximes.....	38
1.38	Génération des oxydes de nitrile par déshydratation de nitroalcanes selon la procédure de Mukaiyama.....	39
1.39	Génération des oxydes de nitrile par déshydratation de nitroalcanes selon la procédure de Hassner.....	39
2.1	Schéma de la synthèse du (-)-8- <i>N</i> -benzylaminomenthol 77 par Eliel.....	42
2.2	Débenzylation et <i>N</i> -tosylation du (-)-8- <i>N</i> -benzylaminomenthol 77	43
2.3	Mécanisme de condensation de l'auxiliaire (-)-8- <i>N</i> -tosylaminomenthol 78 ...	47
2.4	Spectres RMN ¹ H A) du mélange isomérique 80a : 80b avant cristallisation, B) de l'isomère 80a pur et C) du mélange isomérique obtenu après une cristallisation de 72 h d'un mélange 80a : 80b , 60 :40.....	52

2.5	Préparation du formyle de l'acide de Meldrum.....	54
2.6	Tentative de formation et d'oximation du formylacétate de <i>t</i> -butyle 95	55
2.7	Formation du 2-hydroxy-3-nitropropanoate d'éthyle par réaction d'Henry.....	56
2.8	Formation du 3-nitroacrylate d'éthyle par déshydratation de l'alcool 99 et hydrogénation catalytique de la double liaison.....	58
2.9	Mécanisme réactionnel proposé pour la polymérisation du nitroalcool 99	60
2.10	Mécanisme réactionnel de la réaction d'halogénéation d'Appel.....	60
2.11	Tentative de formation du 3-nitroacrylate d'éthyle 100 en une seule étape par activation aux micro-ondes.....	61
2.12	Préparation du 3-nitropropanoate de méthyle 103 par estérification de l'acide 3-nitropropanoïque 102	63
2.13	Cycloaddition 1,3-dipolaire racémique entre le diéthylacétal d'acroléine 89 et le 4-nitrobutanoate de méthyle 104	68
2.14	Spectre RMN ¹ H du 3-[5-(diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle 107	69
2.15	Mécanisme de formation des fragments $m/z = 75$ et $m/z = 47$ du spectre de masse de l'isoxazoline 107	70
2.16	Cycloaddition asymétrique entre l'oléfine chirale 80a et le 4-nitrobutanoate de méthyle 104	71
2.17	Formation d'une polyurée lors de l'emploi de l'activant 1,4-phénylène diisocyanate 109	73
2.18	Cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine chirale 80a et le 3-nitropropanoate de méthyle 103	75
2.19	Mécanisme proposé pour la formation de diurées par l'addition de bases tertiaires éthylamines sur le 1,4-phénylène diisocyanate.	81
2.20	Réaction de la triéthylamine, de la dicyclohexylamine et de la diisopropylamine avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109	83

2.21	Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (-)-3-{(5 <i>R</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108a et structure de l'analogue 113a de Branchaud.....	85
2.22	Sommaire des résultats nOe pour l'isoxazoline 108a lors de l'irradiation des protons H_2 , H_5 et $\text{CH}_3^{\text{éq}}\text{-C}_4$	86
2.23	Projection de Newman des carbones $\text{C}_5\text{-C}_2$ démontrant la relation presque'anti entre les protons H_2 et H_5 pour l'isoxazoline 108a	87
2.24	Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (+)-3-{(5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108b et structure de l'analogue 113b de Branchaud.	88
2.25	Sommaire des résultats nOe pour l'isoxazoline 108b lors de l'irradiation des protons H_2 , H_5 et $\text{CH}_3^{\text{éq}}\text{-C}_4$	89
2.26	Projection de Newman des carbones $\text{C}_5\text{-C}_2$ démontrant une conformation moyenne éclipsée pour l'isoxazoline 108b	90
2.27	Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (-)-2-{(5 <i>R</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82a	91
2.28	Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (+)-2-{(5 <i>S</i>)-[(2 <i>S</i> , 4 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle 82b (CD_3CN).....	93
2.29	Sommaire des résultats nOe pour les isoxazolines 82a et 82b lors de l'irradiation des protons H_2 , H_5 et $\text{CH}_3^{\text{éq}}\text{-C}_4$	94
2.30	Préparations d'analogues de la (+)-négamycine par allongement de la chaîne alkyle et par ajout d'un substituant au centre C_4	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	page
1.1 Régiosélectivité observée lors de quelques cycloadditions 1,3-dipolaires entre l'oxyde de phénylacétonitrile et divers alcènes monosubstitués.....	29
1.2 Effet du substituant sur l'oxyde de nitrile lors de la cycloaddition avec le dipolarophile 80	34
2.1 Optimisation de la réaction de condensation de l'auxiliaire chiral 78 avec le diméthylacétal d'acroléine.....	49
2.2 Tentatives d'optimisation de la nitro-aldolisation d'Henry entre le glyoxylate d'éthyle et le nitrométhane 98	57
2.3 Tentatives d'optimisation de l'étape de formation du 3-nitroacrylate d'éthyle 100	59
2.4 Optimisation de l'estérification de l'acide 3-nitropropanoïque 102	63
2.5 Étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 4-nitrobutanoate de méthyle 104 et l'oléfine chirale 80a	72
2.6 Optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 3-nitropropanoate de méthyle 103 et l'oléfine chirale 80a	77
2.7 Tests qualitatifs de l'interaction de diverses bases avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109 dans le dichlorométhane.....	80

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ACS	Grade de réactif de l'American Chemical Society
ax	axial
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
COSY	Correlated spectroscopy
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DL50	Dose létale pour 50% de la population
éq	équatorial
éq.	équivalents
ESI	Ionisation par nébulisation (electrospray ionization)
EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Éthanol
F. M.	Formule moléculaire
GC	Chromatographie en phase gazeuse
gem	géminal
h	heures
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HR	Haute résolution
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
jrs	Jours
LC	Chromatographie en phase liquide
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MeOH	Méthanol
min	Minute
MS	Spectrométrie de masse

nOe	Nuclear Overhauser effect
ppm	Partie par million
Qté	quantité
RMN	Résonance magnétique nucléaire
THF	Tétrahydrofurane
TOF	Temps de vol (Time-Of-Flight)
Tp	température pièce
vic	Vicinal

LISTE DES SYMBOLES

°C	Degré Celsius
eV	Electron Volt
g	Gramme
Hz	Hertz
m	Mètre
M	Concentration (mol/L)
M ⁺	Ion moléculaire (en MS)
md	Marque déposée
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
Mm	Masse molaire
mmol	Millimole
mol	Mole
MW	Micro-ondes
m/z	Rapport masse/charge (en MS)
pf	Point de fusion (°C)
R	Symbole de configuration absolue (<i>rectus</i> , latin, droit)
R _f	Facteur de rétention (en CCM)
S	Symbole de configuration absolue (<i>sinister</i> , latin, gauche)
[α] _D	Pouvoir rotatoire spécifique (pour la raie D du sodium)
δ	Déplacement chimique (en RMN)
Δ	Chauffage

RÉSUMÉ

La (+)-négamicyne est un antibiotique présentant une activité inhibitrice contre plusieurs bactéries hautement résistantes telles *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, en plus d'une très faible toxicité. L'emploi de la négamycine s'est également avéré prometteur pour le traitement de maladies congénitales telles que la dystrophie musculaire. La synthèse de cette molécule, qui possède deux centres stéréogéniques ainsi qu'un lien hydrazido peptidique, s'avère donc d'un grand intérêt. L'approche proposée dans le cadre de ce projet implique d'abord la formation d'un intermédiaire 2-isoxazoline par une cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique entre une oléfine portant un auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine et un oxyde de nitrile généré *in situ*. Une optimisation de la préparation de l'oléfine chirale fut d'abord menée et la procédure élaborée s'avéra reproductible et efficace pour fournir sélectivement l'isomère chaise-bateau. Suite à l'échec des nombreux protocoles tentés pour la préparation de précurseurs oximes et nitros de l'oxyde de nitrile, une procédure d'estérification quasi quantitative de l'acide 3-nitropropanoïque fut développée. Une optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire a donc pu être menée en employant l'oléfine chirale et le 3-nitropropanoate de méthyle, activé *in situ* en oxyde de nitrile par une déshydratation avec le 1,4-phénylènediisocyanate. Un ratio diastéréomérique de 80 :20 en faveur de la 2-isoxazoline 5'*R* et un rendement isolé de 78 % du mélange épimérique furent obtenus dans les conditions réactionnelles optimales. Une méthode de séparation efficace des deux diastéréoisomères fut élaborée et la configuration *R* au centre C5' a pu être confirmée par spectroscopie nOe pour l'isomère majoritaire. Cette induction asymétrique permet donc de générer le premier centre stéréogénique C5 de la (+)-négamycine.

Mots clés : cycloaddition 1,3-dipolaire, 2-isoxazoline, (+)-négamycine, 8-*N*-tosylaminomenthol, perhydrobenzoxazine, oxyde de nitrile.

CHAPITRE I

PRÉSENTATION DE LA RECHERCHE

1.1 Les 2-isoxazolines

1.1.1 Généralités

Les composés hétérocycliques à 5 membres peuvent être classés selon les hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces hétéroatomes ainsi que le nombre d'insaturations qu'ils contiennent. Un premier type de ces hétérocycles est l'isoxazole (**figure 1.1**). Celui-ci comporte un atome d'oxygène, un atome d'azote et deux insaturations à l'intérieur de l'anneau, ce qui lui confère un caractère aromatique. Un deuxième type d'hétérocycle est l'isoxazolidine, qui consiste en un dérivé saturé de l'isoxazole. Le troisième type d'hétérocycle est la 2-isoxazoline. Ce composé comporte un atome d'oxygène et un atome d'azote situés en positions 1 et 2 respectivement, ainsi qu'une double liaison entre les atomes 2 et 3. Dans ce dernier type de composé, il existe trois isomères de position : la 2-, la 3- et la 4-isoxazoline (**figure 1.1**).¹

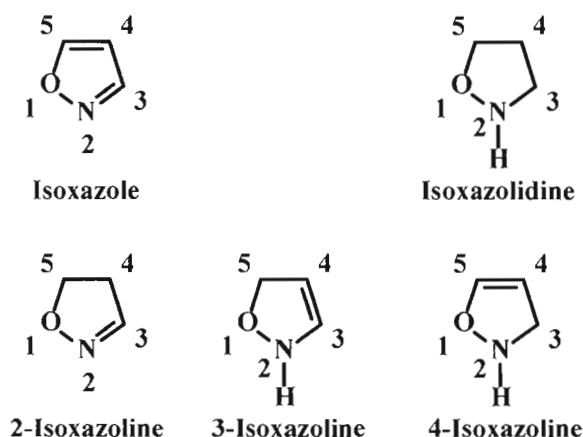


Figure 1.1 Structure et nomenclature de certains hétérocycles à 5 membres.

La 2-isoxazoline est la plus commune, la plus stable et son coût de fabrication demeure relativement faible, ce qui lui donne un net avantage comparativement aux deux autres isomères de position. De plus, la 2-isoxazoline possède différentes propriétés biologiques et représente un précurseur de synthèse polyvalent en synthèse organique.

1.1.2 Les 2-isoxazolines et leur activité biologique

Deux facteurs influencent l'activité biologique des anneaux 2-isoxazolines : la nature ainsi que la stéréochimie des substituants en position C-3, C-4 et C-5 (**figure 1.1**). Au cours des dernières années, plusieurs composés possédant un noyau 2-isoxazoline ont démontré des propriétés biologiques intéressantes.

En 2005, l'équipe de Simoni a synthétisé une série d'analogues de la Combrestatine A-4 (CA-4), un agent anti-mitotique (**figure 1.2**).² En introduisant un anneau 2-isoxazoline pour bloquer la libre rotation de la double liaison, différents composés actifs ont été construits (**1 à 3**). Ceux-ci possèdent une activité apoptotique contre les cellules normales et multirésistantes aux médicaments (MDR). L'apoptose est la mort programmée d'une cellule par un mécanisme d'auto-suicide qui contrôle le nombre de cellules dans les tissus métazoaires. L'utilisation de médicaments induisant l'apoptose est la voie la plus efficace pour le traitement du cancer et demeure très prometteuse.

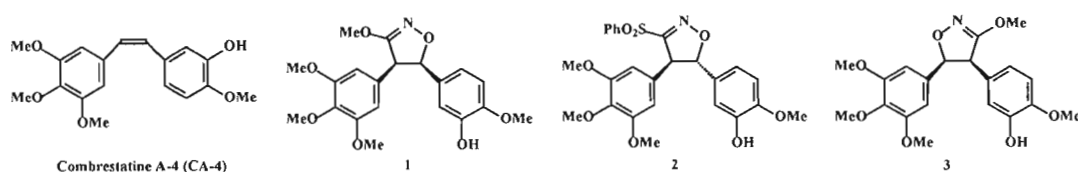


Figure 1.2 Analogues anti-cancer de la Combrestatine A-4.

En 2007, Andrés et ses collaborateurs ont synthétisé une série de composés tricycliques comportant un cycle 2-isoxazoline.³ Le dérivé (+)-R226161 (**figure 1.3**) a été retenu pour ses propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine et son activité antagonisme des autorécepteurs α_2 . Des études pharmacologiques sont présentement en cours afin d'évaluer son potentiel en tant que nouvel agent anti-dépresseur.

En 2004, l'équipe de Quadrelli a mis au point une méthode de préparation de dérivés nucléosides fusionnés à un noyau 2-isoxazoline.⁴ Parmi les molécules obtenues, le composé **4** (**figure 1.3**) a démontré une activité inhibitrice intéressante contre les types 1 et 2 du virus de l'herpès simplex.

En plus d'être impliqués dans des molécules démontrant des propriétés biologiques pour la santé humaine, on retrouve également des dérivés 2-isoxazolines dans le domaine de l'agriculture. Par exemple, le composé **5** (**figure 1.3**), développé en 2005 par l'équipe de Hwang en Corée⁵, s'est avéré être un excellent herbicide contre les plantes parasites des cultures de riz.

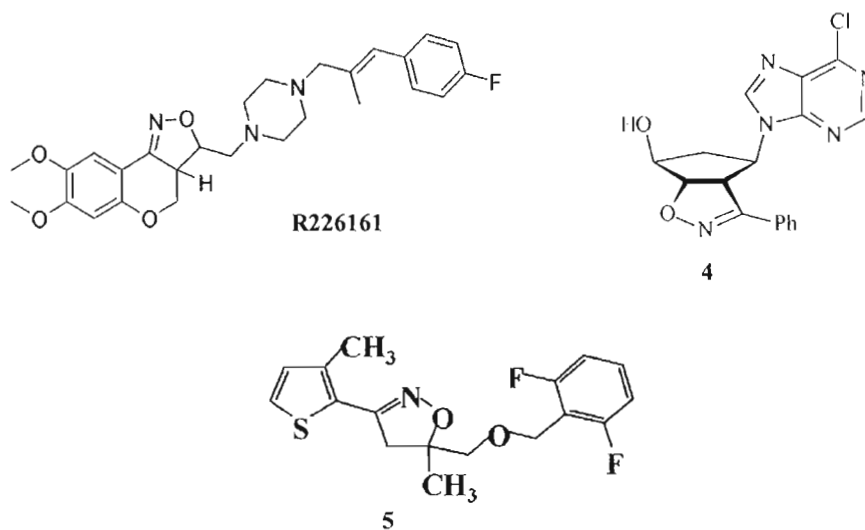


Figure 1.3 Exemples de dérivés 2-isoxazolines possédant diverses bio-activités.

1.1.3 Ouverture et applications synthétiques des 2-isoxazolines

En plus de constituer des cibles thérapeutiques de choix, les dérivés 2-isoxazolines sont des intermédiaires très versatiles lors de la synthèse asymétrique d'alcaloïdes, de prostaglandines et de carbohydrates. Elles peuvent être transformées en système 1,2- ou 1,3-difonctionnel : en 1,2-cyanoalcool⁶, en β -hydroxycétone⁷ ou en γ -aminoalcool.⁸ Ces molécules sont des synthons très utiles pour l'élaboration de molécules plus complexes. Il existe 3 principales méthodes d'ouverture des hétérocycles 2-isoxazolines : la réaction de décarboxylation d'un dérivé 3-carboxylate⁶, l'hydrogénolyse catalysée par des métaux de transition⁷ ainsi que la réduction du lien faible N-O à partir d'un hydrure métallique⁸. La **figure 1.4** résume ces transformations des 2-isoxazolines. Plusieurs applications peuvent être démontrées par les exemples qui suivent.

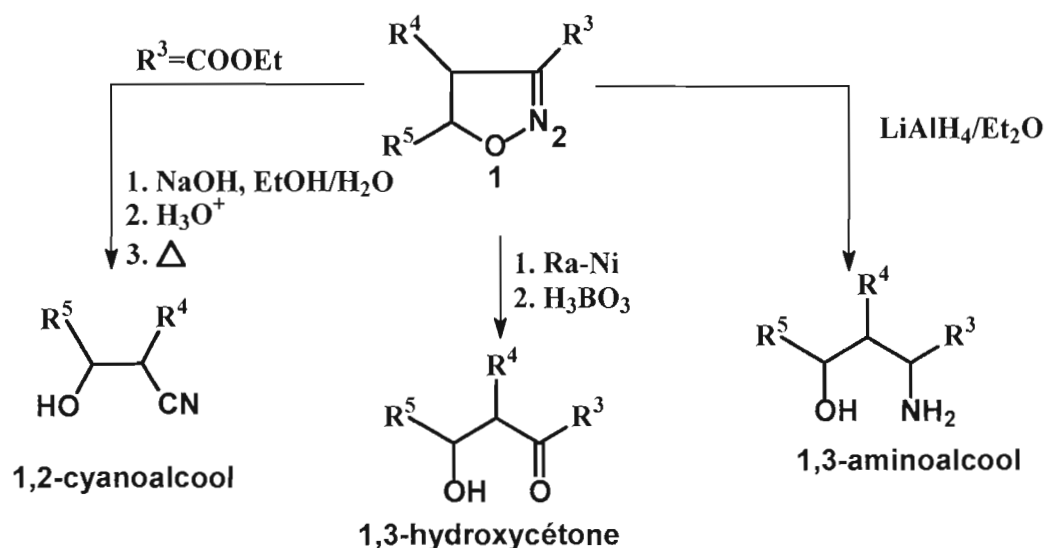


Figure 1.4 Les 2-isoxazolines et leurs conversions en synthons hautement fonctionnalisés.

Récemment, le dérivé **6** fut employé en tant qu'intermédiaire dans la synthèse totale de la (-)-Lasonolide A par l'équipe de Ghosh⁹ (**figure 1.5**). L'ouverture du cycle 2-isoxazoline par hydrogénolyse en présence d'acide borique conduit à une fonction 1,3-hydroxycétone (composé **7**). La réduction de la cétone avec la L-sélectride permet d'obtenir l'alcool axial, ce qui confère la bonne configuration absolue pour que ce centre devienne ultérieurement le carbone C21 de la (-)-Lasonolide A. Cette molécule macrocyclique a démontré des propriétés antitumorales intéressantes contre certains carcinomes pulmonaires et pancréatiques.¹⁰

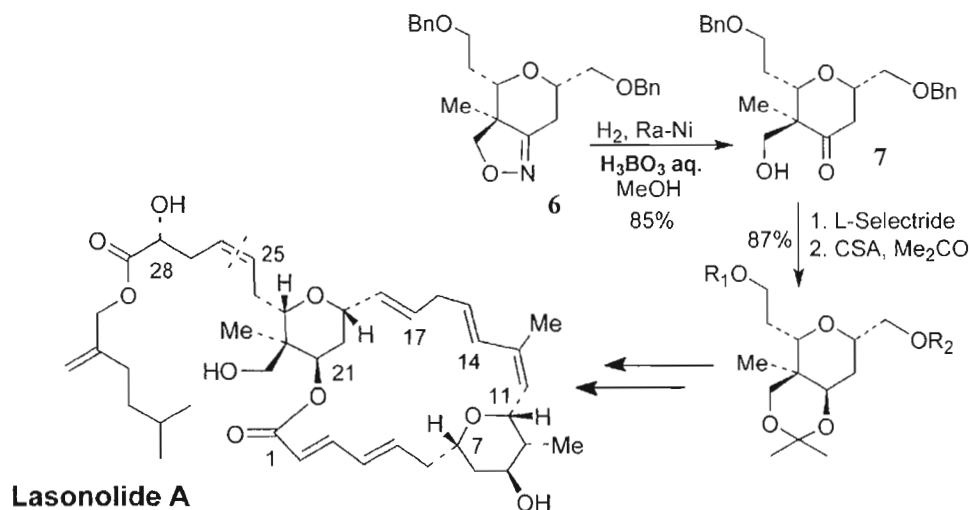


Figure 1.5 Utilisation d'un intermédiaire 2-isoxazoline dans la synthèse totale de la (-)-Lasonolide A.

Mineno et Miller ont quant à eux préparé le composé **8** pour l'utiliser dans la synthèse totale de l'agent anti-influenza BCX-1812 (RWJ-270201)¹¹ (**figure 1.6**). L'hydrogénolyse régio et stéréosélective de l'anneau 2-isoxazoline suivie d'une acétalysation fournit le dérivé 1,3-acétylaminoalcool **9**, précurseur de l'agent BCX-1812. L'influenza affecte 10 à 20% de la population des États-Unis chaque année et provoque 20 000 décès.

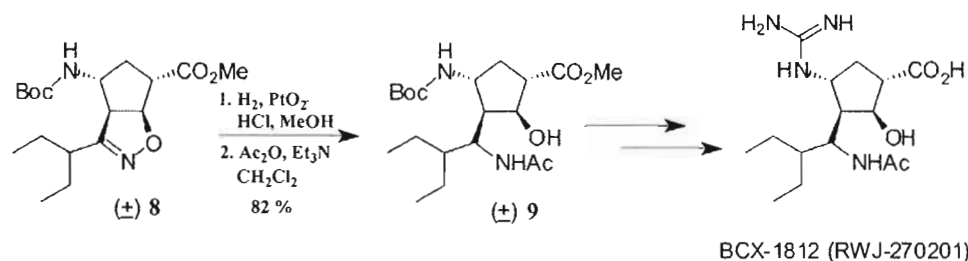


Figure 1.6 Hydrogénolyse d'un précurseur 2-isoxazoline de l'agent BCX-1812.

Les dérivés isoxazoline sulfate **10** et **11** ont été employés par Lemaire et ses collaborateurs dans la synthèse d'iminosucres^{12,13} (**figure 1.7**). L'hydrogénation en présence de palladium sur charbon activé en milieu basique a permis d'ouvrir l'anneau hétérocyclique avec une excellente stéréosélectivité (> 95 % en faveur de l'amino-alcool *anti*) et de procéder à la cyclisation en une seule étape. Les composés pipéridines ainsi obtenus furent dérivés en divers analogues de la série D-manno et L-gluco (**12** à **15**). L'intérêt pour la synthèse d'iminosucres réside dans leur potentiel en tant qu'inhibiteurs de glycosidases pouvant posséder des propriétés antidiabétiques, antivirales ou anticancéreuses.

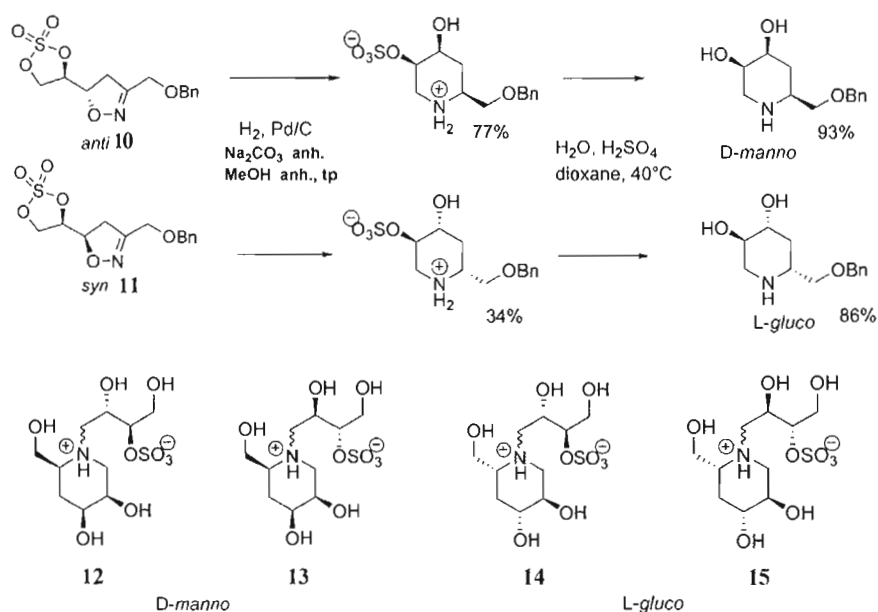


Figure 1.7 Synthèse d'iminosucres à partir de dérivés 2-isoxazolines.

Des intermédiaires furoisoxazolines furent également utilisés par l'équipe de Jäger pour la synthèse de la L-(+)-furanomycine et ses analogues¹⁴ (**figure 1.8**). Cet antibiotique α -amino acide a démontré une activité inhibitrice considérable contre diverses bactéries, notamment contre la bactérie *E. Coli*. La stratégie de Jäger implique une réduction de l'anneau 2-isoxazoline avec LiAlH_4 , ce qui génère le motif 1,3-aminoalcool de configuration relative *syn* avec une excellente diastéréosélectivité (> 95 %). La fonction amine est ensuite protégée dans la même séquence pour générer les dérivés *N*-BOC-aminodiols **16a-c**, précurseurs de la L-(+)-furanomycine **17** et de ses analogues **17a** et **17b**.

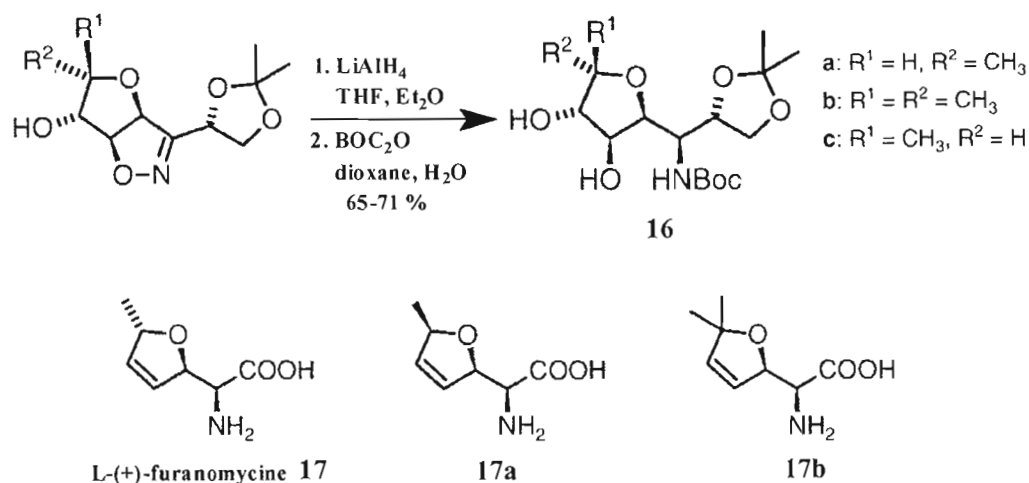


Figure 1.8 Réduction de 2-isoxazolines pour la synthèse d'antibiotiques.

L'ouverture asymétrique de cycles 2-isoxazoline a d'ailleurs déjà été exploitée dans le laboratoire Breau pour les travaux de Chiasson, qui consistaient en la synthèse d'analogues hydroxyindolizidines.¹⁵ Ces composés suscitent un grand intérêt en synthèse organique étant donné leurs propriétés inhibitrices de glycosidases. Ces enzymes ont pour rôle d'hydrolyser les unités sucres des glycoprotéines, dont la partie N-liée est directement impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques, telles

que la pathogénèse, l'inflammation, le parasitisme, le développement, l'adhésion cellulaire et la symbiose.¹⁶ Les inhibiteurs de glycosidases peuvent donc jouer un rôle important dans divers effets biologiques. Des dérivés indolizidines polyhydroxylées tels que la swainsonine et la castanospermine sont d'ailleurs reconnus pour leurs propriétés anti-cancer^{17,18} et anti-VIH^{19,20} (**figure 1.9**).

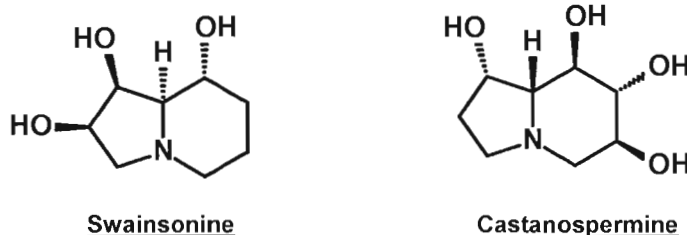


Figure 1.9 Structure d'hydroxyindolizidines à propriétés thérapeutiques.

Les recherches de Chiasson¹⁵ ont démontrées que l'induction asymétrique lors de l'ouverture de l'anneau 2-isoxazoline du composé **18** variait selon la méthode employée. Lorsque le cycle fut ouvert par réduction au LiAlH_4 , un ratio diastéréométrique de 67 : 33 fut obtenu en faveur de l'aminoalcool **19** de configuration relative *anti* tandis qu'un ratio de 88 : 12 en faveur de l'isomère **20-syn** fut obtenu dans le cas d'une hydrogénation catalytique impliquant une protection *in situ* de l'amine générée (**figure 1.10**). Bien que les conditions soient encore à optimiser, le contrôle stéréosélectif de cette étape demeure très intéressant puisqu'il permettra ultérieurement de fournir, par double cyclisation intramoléculaire, les deux diastéréoisomères de la 2-hydroxyindolizidine **21**, un analogue de la swainsonine et de la castanospermine (**figure 1.11**).

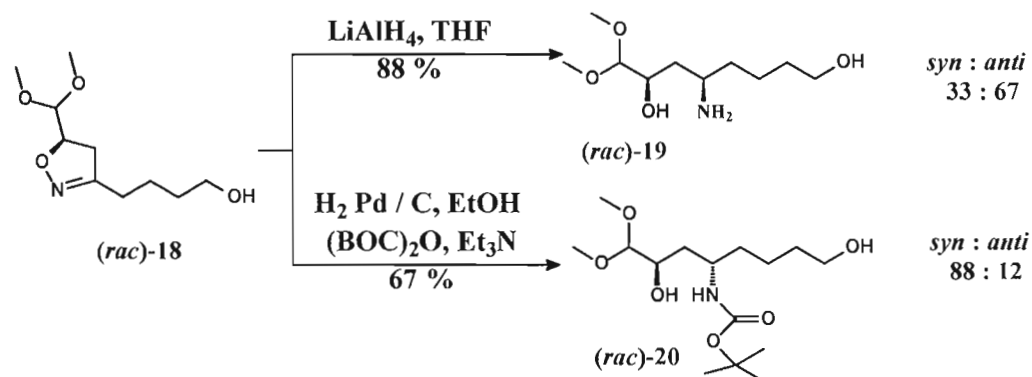


Figure 1.10 Induction asymétrique lors de l'ouverture de l'anneau 2-isoxazoline.

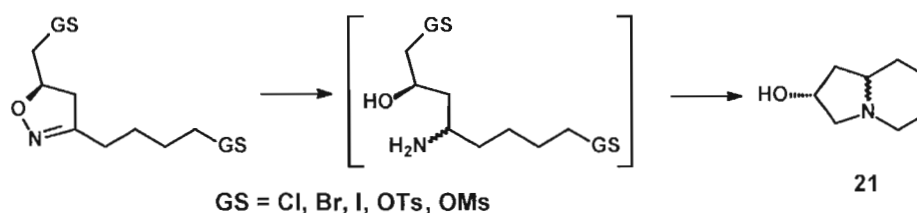


Figure 1.11 Synthèse de la 2-hydroxyindolizidine à partir d'une 2-isoxazoline.

La nature du substrat joue néanmoins un rôle clé dans le stéréocontrôle de l'ouverture du cycle 2-isoxazoline par l'une ou l'autre des méthodes de réduction. Tandis que Jäger obtient l'isomère **16-syn** lors de l'ouverture au LiAlH_4 du précurseur de la L-(+)-furanomycine¹⁴ (**figure 1.8**), l'équipe de Mapp obtient quant à elle une configuration relative *anti* (>88 : 12) dans des conditions similaires lors de la synthèse d'acides β -aminés.^{21,22,23} Un autre fait intéressant est l'obtention de l'isomère *syn* lors de la réduction au LiAlH_4 du composé diéthylacétal **22** par Jäger²⁴ (**figure 1.12**). Bien qu'il s'agisse d'un substrat très similaire à celui de Chiasson (*rac*-**18**, **figure 1.10**)¹⁵, l'absence d'un groupement chélatant tel que l'alcool peut expliquer l'obtention d'une configuration relative inverse dans des conditions

similaires. Enfin, l'hydrogénation catalytique des dérivés isoxazoline sulfate **10** et **11** (**figure 1.7**) avait fourni le motif 1,3-aminoalcool *anti*¹³ tandis que l'isomère *syn* fut obtenu lors de l'hydrogénolyse du composé **23** par Jäger²⁵ (**figure 1.12**). Ainsi, il s'avère difficile de prédire l'induction asymétrique lors de la réduction des cycles 2-isoxazoline. Une optimisation des conditions réactionnelles demeure généralement requise.

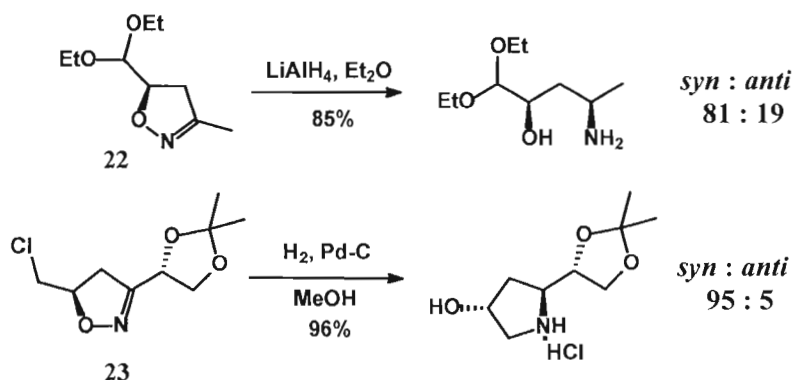


Figure 1.12 Autres exemples de réduction asymétrique de cycles 2-isoxazoline.

Pour le présent projet, qui consiste en une nouvelles méthode de synthèse totale de la (+)-négamycine, l'ouverture du cycle 2-isoxazoline par hydrogénation catalytique sera envisagée. Cette stratégie sera discutée à la **section 1.4**.

1.2 La (+)-négamycine

1.2.1 Les propriétés biologiques de la (+)-négamycine

La (+)-négamycine (**24**) fut isolée pour la première fois en 1970 par l'équipe d'Umezawa.²⁶ C'est à partir de filtrats de cultures de trois souches bactériennes apparentées à *Streptomyces purpeofuscus* que cette molécule fut obtenue. Sa structure (**figure 1.13**) fut confirmée par des études de dégradation²⁷ et par synthèse totale à partir de l'acide D-galacturonique en 1972.²⁸

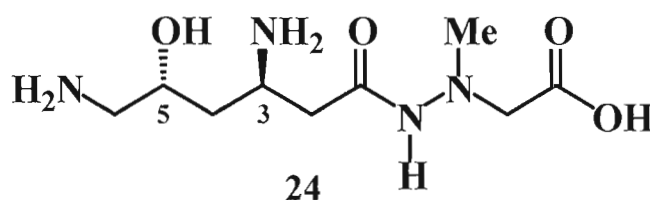


Figure 1.13 Structure de la (+)-négamycine.

La (+)-négamycine s'avère être un antibiotique d'intérêt notable puisqu'elle a démontré une activité inhibitrice considérable contre diverses bactéries Gram-positive et Gram-négative multi-résistantes aux antibiotiques, notamment *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. De plus, les études *in vivo* menées sur des souris ont indiqué une très faible toxicité aiguë pour ce composé, soit une DL_{50} de 400 à 500 mg/kg, ce qui est largement supérieur aux doses nécessaires à l'obtention d'une activité effective contre ces bactéries, soit de 2.5 à 12.5 mg/kg.²⁶ Le mécanisme d'action de la négamycine consiste en l'inhibition de la biosynthèse des protéines dans les cellules bactériennes. Une erreur de lecture à la transcription du code génétique de l'ARN messager

(ARNm) est induite en empêchant ce dernier de se lier avec les ribosomes. La traduction de l'ARNm et la synthèse de la membrane cellulaire s'en trouvent donc grandement atténuées.^{29,30} Généralement, ce type de mode d'action est caractéristique aux antibiotiques aminoglycosidiques, tels la streptomycine et la kanamycine. Bien que la négamycine soit plutôt un antibiotique dipeptide et ne fasse pas partie de cette classe de composés, elle se comporte de façon assez similaire et a même démontré une activité sur des ribosomes résistants à ces deux antibiotiques.³¹

Puisque les erreurs de lecture à la transcription de l'ARNm mènent à une translecture, ou suppression, des codons stop, la négamycine a été étudiée pour son potentiel en tant qu'agent thérapeutique pour le traitement de maladies génétiques. Par exemple, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est causée, dans 35 % des cas, par une mutation non-sens du gène dystrophine, ce qui entraîne l'insertion prématurée d'un codon stop et empêche la synthèse des protéines dystrophines dans les muscles squelettiques.³² Ces protéines sont nécessaires dans les processus de protection contre les blessures musculaires. En 1999, l'équipe de Barton-Davis avait rapporté que la gentamicine, un antibiotique aminoglycoside, pouvait supprimer les codons stop des cellules musculaires de souris *mdx*, le modèle animal de la DMD comportant des mutations du gène dystrophine.³³ Cependant, l'emploi d'antibiotiques aminoglycosides est associé à divers effets secondaires, tels que des désordres rénaux et des pertes d'acuité auditive. Des études de l'effet de la négamycine sur les souris *mdx*, menées en 2003 par l'équipe de Matsuda³², ont également démontré une restauration du gène dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques. La négamycine s'est néanmoins avérée être nettement moins toxique que la gentamicine. Une forte dose 300 mg/kg/jour de négamycine s'est avérée être non létale tandis que la même dose molaire de gentamicine a tué la totalité des souris en moins de 4 heures.³² La négamycine fut récemment étudiée afin d'évaluer son effet sur la terminaison prématurée des codons (TPC) du gène LAMA2, soit le gène déficient associé à la dystrophie musculaire congénitale (DMC). Bien que les résultats n'aient

pas indiqué une restauration de ce gène, une translecture considérable de la TPC et une stabilisation des mutations furent observées, ce qui suggère que le traitement de la DMC par la négamycine pourrait tout de même s'avérer efficace chez des patients présentant un faible taux de mutations.³⁴

Les propriétés biologiques de la négamycine étant plutôt prometteuses, plusieurs équipes de recherche ont travaillé à synthétiser et tester divers analogues de cette molécule. Les résultats les plus intéressants sont présentés à la section suivante.

1.2.2 Les propriétés biologiques d'analogues de la (+)-négamycine

En 1972, Umezawa a publié la synthèse de l'énantiomère de la (+)-négamycine ainsi que son spectre antimicrobien contre les mêmes bactéries pour lesquelles la (+)-négamycine avait démontré une activité inhibitrice (**section 1.2.1**). Bien que la (-)-négamycine possède une certaine activité biologique, son spectre antimicrobien s'est avéré être de 4 à 50 fois plus faible que celui de la (+)-négamycine.²⁸

La leucylnégamycine, un intermédiaire métabolique dans la biosynthèse de la négamycine, possède également un spectre antimicrobien intéressant, mais nettement plus faible que celui de cette dernière.³⁵ Par exemple, son activité ne correspond qu'à 42 % de celle de la négamycine en ce qui concerne l'inhibition de la bactérie *E. Coli* K12.³⁶ L'analogue leucyl-3-épi-déoxynégamycine n'a quant à lui fourni qu'une activité de 3 % celle de la négamycine contre cette même souche bactérienne³⁷ (**figure 1.14**).

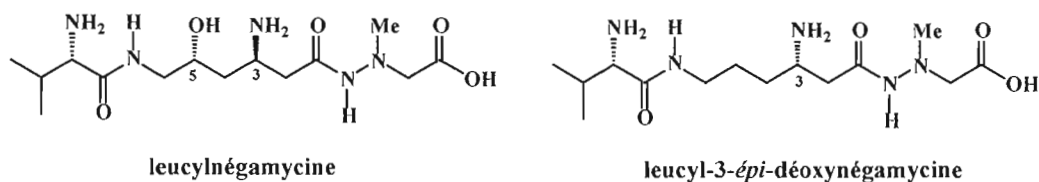


Figure 1.14 Structures d'analogues leucyl-négamycine.

Plusieurs analogues de la (+)-négamycine furent préparés en modifiant la partie δ -hydroxy- β -lysine, notamment en déoxygénant et augmentant la longueur de la chaîne alkyle.^{36,38} Les structures des analogues les plus actifs sont présentées à la **figure 1.15**.

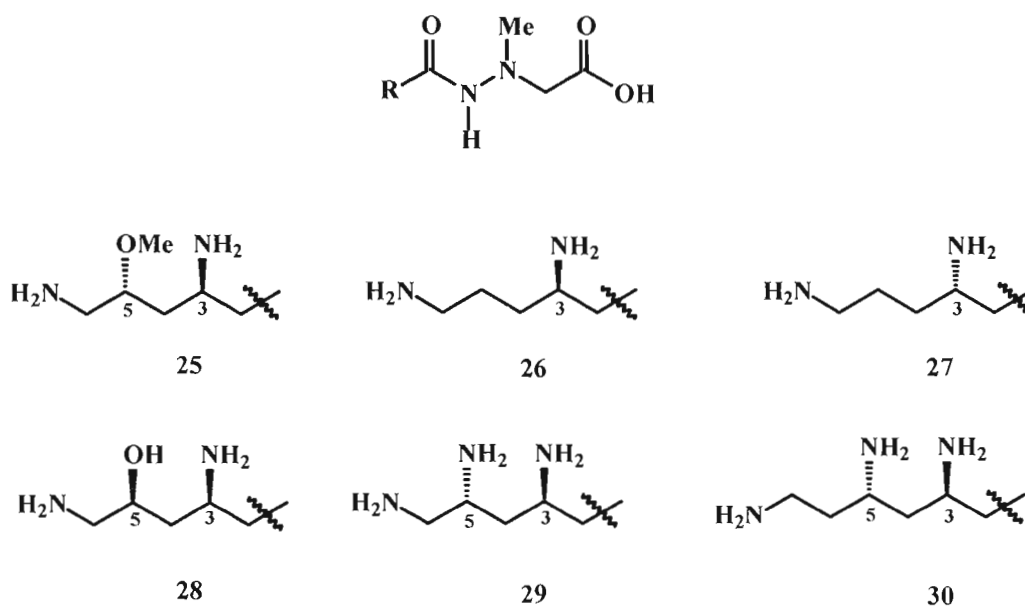


Figure 1.15 Structures d'analogues de la partie δ -hydroxy- β -lysine de la (+)-négamycine.

Parmi ces composés figurent la O-méthyl-négamycine **25** ainsi que la déoxynégamycine **26**, qui ont démontré des activités correspondant respectivement à 33 % et 29 % de celle de la négamycine pour la bactérie *E. Coli* K12.^{36,38} De nombreux analogues au niveau de la partie δ -hydroxy- β -lysine de la

déoxynégamycine furent également préparés et testés par l'équipe de Raju, mais aucun ne démontra un spectre antimicrobien supérieur à celui de la déoxynégamycine.³⁹ Pour la 3-*épi*-déoxynégamycine **27**, une activité importante correspondant à environ la moitié de celle de la négamycine fut rapportée contre les bactéries Gram-positive, mais s'est avérée être considérablement plus faible pour les bactéries Gram-négative, soit de 40 fois dans le cas de *E. Coli*.^{36,37,38} La 5-*épi*-négamycine **28** a quant à elle démontré un spectre antimicrobien de 16 à 32 fois plus faible que celui de la (+)-négamycine.⁴⁰ Pour l'analogue 5-amino-5-déoxynégamycine **29**, une activité inférieure à 6 % celle de la négamycine fut observée contre *Staphylococcus aureus*.⁴¹ Enfin, l'homologue **30** de la négamycine s'est avéré inactif contre l'ensemble des bactéries testées.⁴⁰ Ces résultats traduisent donc l'importance de la présence et de la bonne configuration des groupements hydroxyle et amine ainsi que d'une longueur appropriée de la chaîne δ -hydroxy- β -lysine de la négamycine.

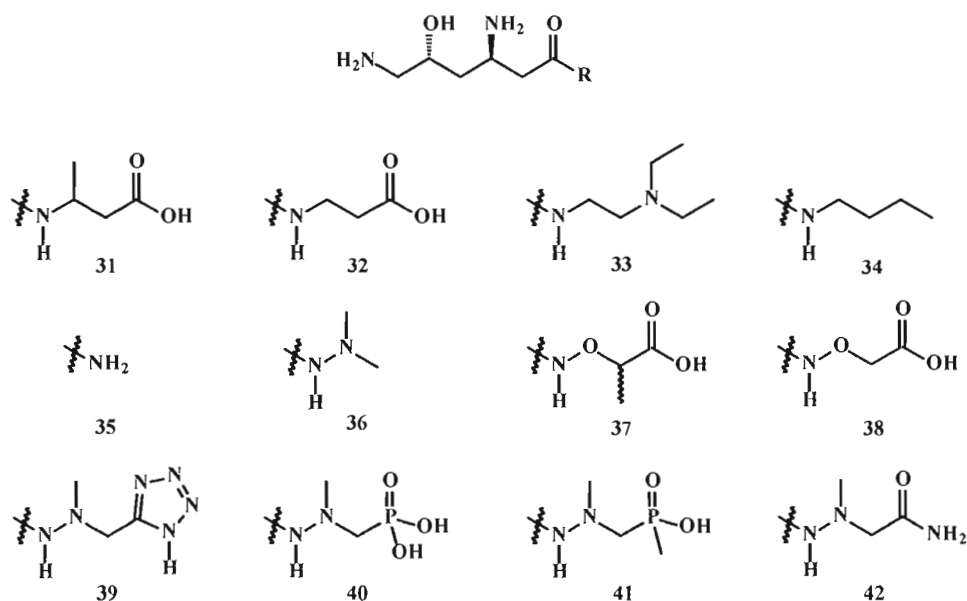


Figure 1.16 Analogues de la partie acide hydrazinoacétique de la (+)-négamycine.

Des analogues de la négamycine modifiés au niveau de la partie acide hydrazinoacétique furent également synthétisés et testés pour leur activité inhibitrice (**figure 1.16**). Des activités de moins de 6 % celle de la négamycine furent observées pour l'ensemble des analogues **31** à **36**⁴¹ testés contre *Staphylococcus aureus* et aucune activité notable ne fut observée lors de l'évaluation du spectre antimicrobien des analogues **37** à **41**.⁴⁰ Seul le dérivé amide **42** a présenté une activité intéressante, correspondant à 20 % de celle de la négamycine.³⁶ Ces résultats indiquent donc que la partie acide (1-méthylhydrazino)acétique est essentielle à l'obtention d'une activité inhibitrice.

Enfin, divers analogues de l'amine terminale de la négamycine furent synthétisés et évalués par l'équipe de Raju⁴⁰ (**figure 1.17**). Parmi ceux-ci, seuls le dérivé amide **43c** et les analogues N-alkylés **43d** à **43g** ont présenté une activité inhibitrice. Ces molécules se sont avérées être de 2 à 32 fois moins efficace que la négamycine, ce qui démontre l'importance de l'amine libre terminale.

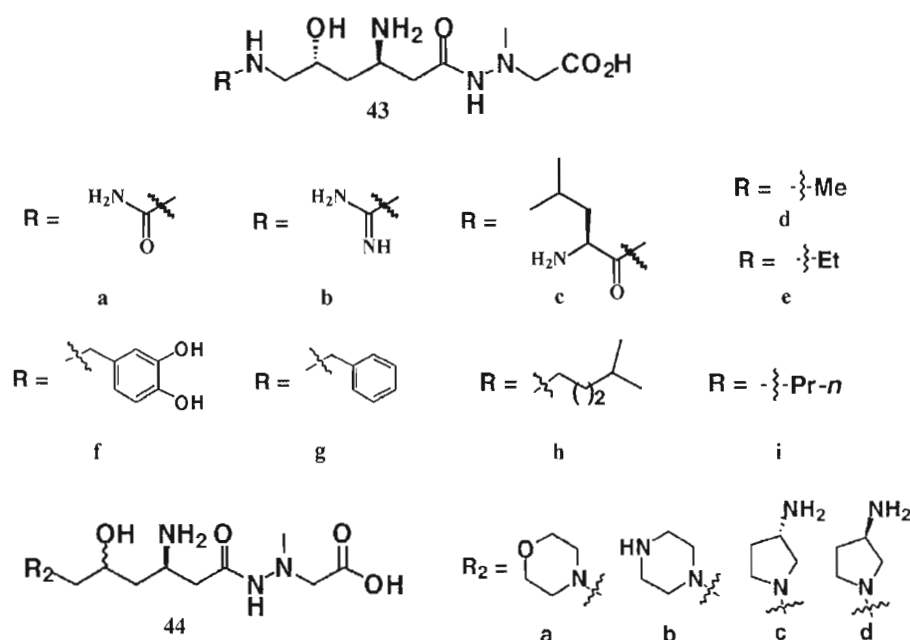


Figure 1.17 Analogues de l'amine terminal de la (+)-négamycine.

Ainsi, bien que plusieurs analogues de la négamycine présentent des activités biologiques intéressantes, la négamycine demeure la plus efficace pour inhiber les bactéries Gram-positive et Gram-négative les plus résistantes. Il n'est donc pas étonnant qu'autant d'équipes de recherche se soit penchées sur l'élaboration de stratégies de synthèse de cette molécule, qui seront discutées à la section suivante.

1.2.3 Synthèses racémiques et diastéréosélectives de la négamycine

C'est l'équipe de Shibahara, en collaboration avec Umezawa, qui publia la première synthèse totale énantiosélective de la (+)-négamycine à partir de l'acide D-galacturonique en 1972 dans le but de confirmer la configuration des centres stéréogéniques C3 et C5.²⁸ Par la suite, quelques synthèses racémiques de cette molécule furent rapportées par les équipes de Streicher⁴¹, Pilgrim⁴² et Nédélec⁴³ de 1978 à 1980. Néanmoins, l'énantiomère (-)-négamycine ayant démontré un spectre antimicrobien beaucoup plus faible que celui de la (+)-négamycine²⁸ (**section 1.2.2**), l'élaboration de stratégies de synthèse diastéréosélective de la (+)-négamycine est rapidement devenu un enjeu important dans le domaine de la chimie organique.

La majorité des synthèses énantiosélectives de la (+)-négamycine **24** reportées à ce jour débutent cependant avec des composés chiraux possédant préalablement la configuration absolue désirée à l'un des deux centres stéréogéniques (**figure 1.18**). La synthèse de Ohno⁴⁴ emploie par exemple le (*S*)- β -aminoglutarate de méthyle **45** comme matériel de départ, lequel possède déjà la fonction amine avec la configuration *R*, qui deviendra le centre C3 de la (+)-négamycine. L'équipe de Tanner⁴⁵ utilise quant à elle l'ester α,β -insaturé **46** dérivé de l'acide (*R*)-(+)-malique, qui possède l'alcool de configuration *R* du centre C5 de la (+)-négamycine. La stratégie de Fujisawa⁴⁶ implique l'imine **47** comme matériel de départ, également

dérivée de l'acide (*R*)-(+)-malique. Les équipes de Weigele⁴⁷, de Schmidt⁴⁸ et de Maycock⁴⁹ emploient elles aussi des molécules chirales comportant le groupement hydroxyle dans la configuration *R* désirée. Leurs synthèses débutent respectivement avec le 1,2-*O*-isopropylidène-D-glucose **48**, l'acide didéhydroaminé **49** ainsi que l'acide quinique **50**. La stratégie de Naidu et Kumar⁵⁰, récemment publiée en 2007, comporte également le centre C5 dans le matériel de départ, soit la *R*-épichlorohydrine **51**, obtenue à partir du mélange racémique par résolution cinétique hydrolytique de Jacobsen⁵¹. Enfin, l'équipe de Chmielewski⁵² a effectué la synthèse de la (+)-négamycine à partir de la (3*R*, 5*R*)-6-diacétamido-5-hydroxyhexano lactone **52**, qui possède déjà les deux centres stéréogéniques dans la bonne configuration. Ce composé doit toutefois être préparé en 9 étapes à partir de la lactone **53**.⁵³ Néanmoins, toutes ces synthèses offrent pour la plupart des rendements globaux intéressants et peuvent être menées en un nombre d'étapes très acceptable (**figure 1.18**).

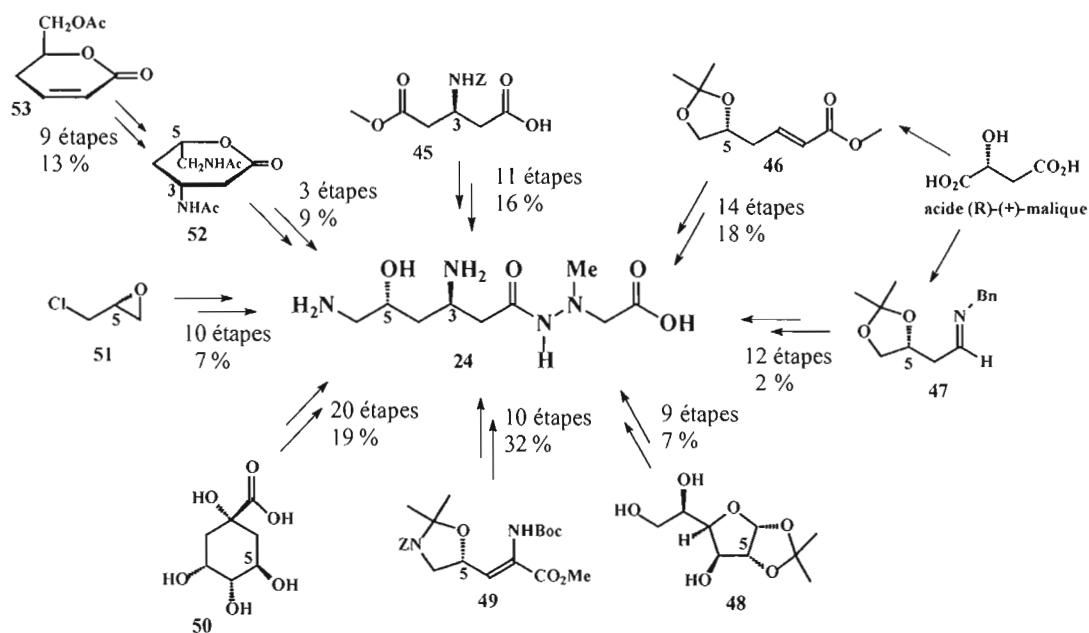


Figure 1.18 Synthèses énantiosélectives de la (+)-négamycine à partir de composés chiraux possédant le centre C3 et/ou C5.

Quelques équipes ont élaboré des stratégies de synthèse de la (+)-négamycine générant les deux centres stéréogéniques. La synthèse de Kibayashi^{54,55} implique une cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective entre la nitronne **54** et l'oléfine **55**, ce qui fixe en une seule étape les deux centres C3 et C5 (**figure 1.19**). Étant donné l'auxiliaire chiral D-gulosyl, l'attaque s'effectue sur la face *Re* de la nitronne de façon *exo* et un excès énantiomérique de 94 % est obtenu. Cependant, puisque la nitronne **54** se trouve sous forme d'un mélange à l'équilibre des isomères *Z* et *E*, c'est un mélange diastéroémérique 1 : 2 des *trans*- et *cis*- isoxazolidines **56a** et **56b** qui est obtenu. Après hydrolyse de l'auxiliaire chiral, benzylolation de l'azote et réduction de l'ester, les isomères **57a** et **57b** ont tout de même pu être séparés et transformés respectivement en la (+)-négamycine **24** et en la (-)-3-épi-négamycine **58** avec des rendements globaux de 5% et 7% pour les 10 étapes.

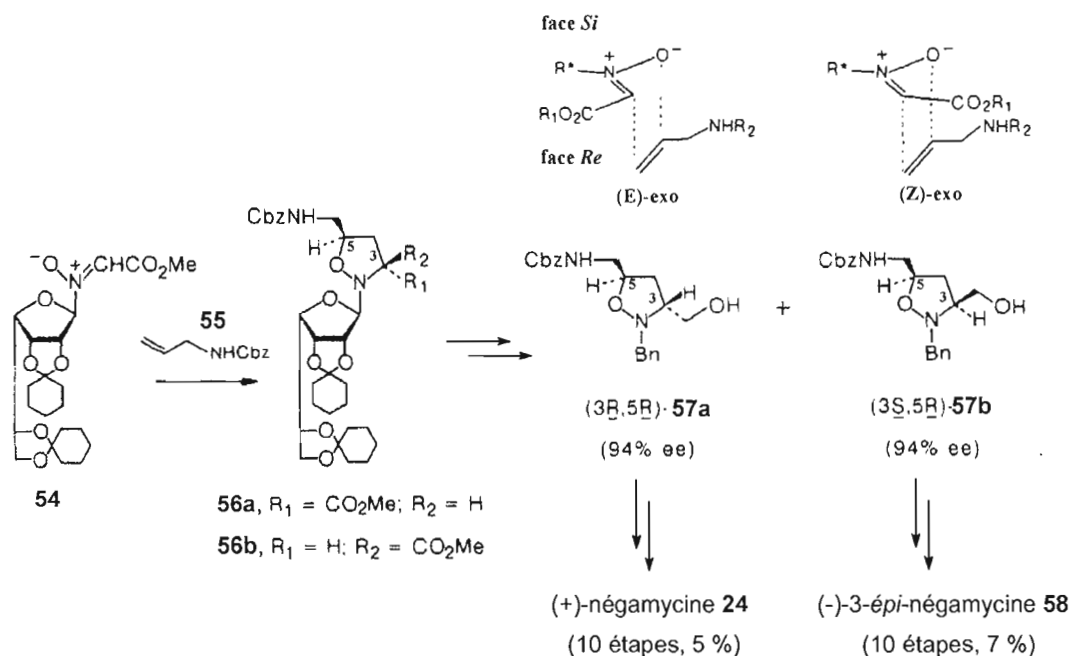


Figure 1.19 Synthèse énantiosélective de la (+)-négamycine et de la (-)-3-épi-négamycine par Kibayashi.

La synthèse de Hegedus⁵⁶ débute quant à elle avec une réaction en tandem d'alkylation/acylation assistée au palladium(II)⁵⁷ sur l'oxazolidinone chirale **59**, ce qui induit le premier centre C3. Le second centre chiral est ultérieurement induit par une réduction 1,2 de Luche (NaBH_4 , CeCl_3)⁵⁸ de la fonction carbonyle α,β -insaturée du composé **60**, ce qui fournit l'aminoalcool **61** avec un bon ratio diastéréomérique. La configuration *S* induite doit toutefois être inversée par une lactonisation intramoléculaire de Mitsunobu pour avoir le précurseur **62** désiré. La poursuite de cette synthèse de 15 étapes fournit la (+)-négamycine **24** dans un rendement global de 13%. L'intermédiaire **61** mène quant à lui à l'obtention de la (-)-5-épi-négamycine **28** en 12 étapes et 20% de rendement (**figure 1.20**).

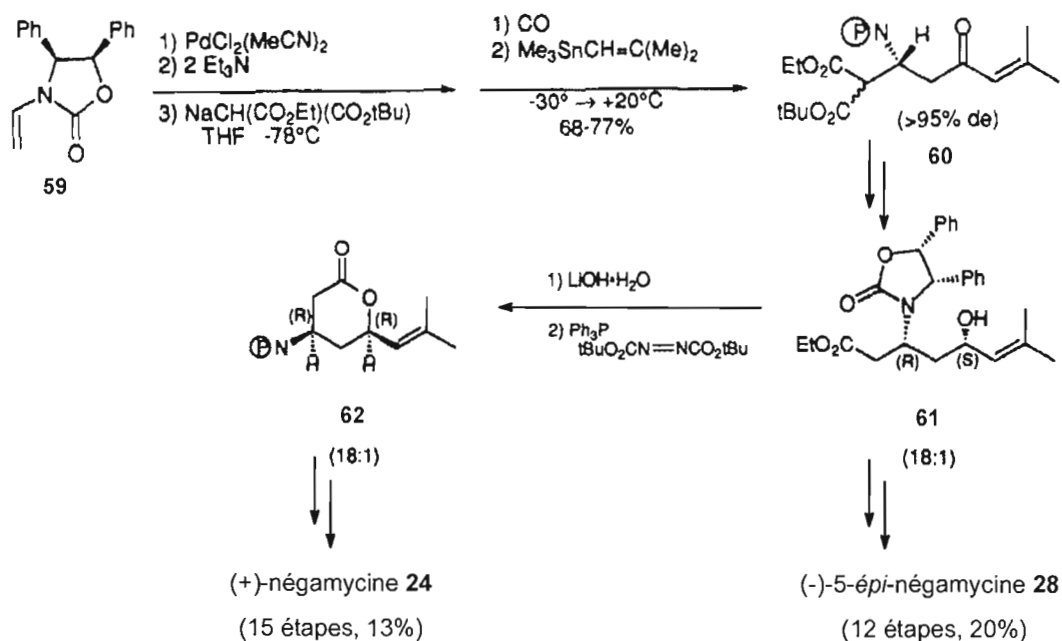


Figure 1.20 Synthèse énantiosélective de la (+)-négamycine et de la (-)-5-épi-négamycine par Hegedus.

Dans la stratégie élaborée par Davies et Ichihara⁵⁹, le premier centre chiral C5 est induit par réduction asymétrique du 4-chloroacétoacétate d'éthyle **63** en employant le complexe (*S*)-BINAP-Ru(II) comme catalyseur. Après quelques étapes réactionnelles, l'isomère *E* de l'ester α,β -insaturé **64** est obtenu et le second centre chiral C3 est généré par une addition de Michael de l'aminure de lithium (*R*)-**65**, avec une diastéréosélectivité complète. Cette synthèse fournit la (+)-négamycine **24** en 13 étapes avec un rendement global de 24% (**figure 1.21**).

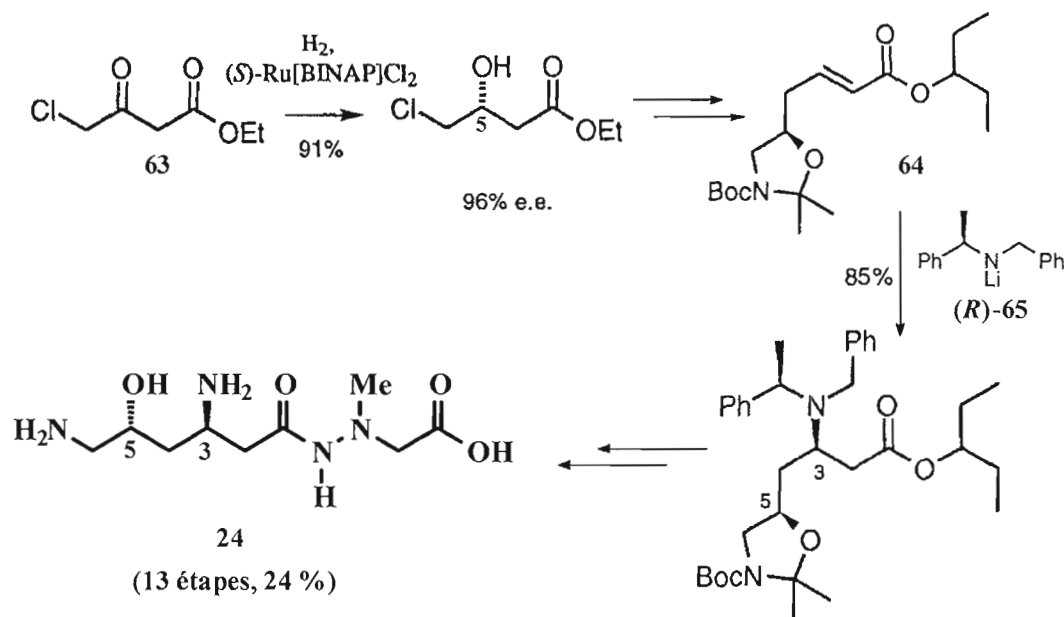


Figure 1.21 Synthèse asymétrique de la (+)-négamycine par Davies et Ichihara.

La synthèse de Williams⁶⁰ débute quant à elle par une oléfination de Wittig avec un ylure stabilisé sur le carbonyle de la lactone **66** (**figure 1.22**). La tautomérie complète du produit obtenu fournit l'oléfine trisubstituée **67**, qui est thermodynamiquement plus stable. Le premier centre chiral C5 est ensuite induit par hydrogénation catalytique, ce qui génère l'oxazine **68** comportant tous les substituants *syn* dans un ratio diastéréomérique de 94 :6. Cette induction peut être expliquée par une adsorption sur la surface du catalyseur par le côté le moins encombré de la molécule **67**. L'ester **68**

obtenu est ensuite transformé en l'imine **69**, sur laquelle une allylation contrôlée par chélation est menée et permet d'induire le second centre asymétrique C3 dans un ratio de 4.4 : 1. Cette diastéréosélectivité *anti* peut être expliquée par l'état de transition à 6 membres résultant de la chélation avec CeCl_3 et l'attaque axiale de l'allylzinc **70**. La séparation des isomères optiques ainsi que quelques étapes subséquentes permettent l'obtention de la (+)-négamycine **24** dans un total de 11 étapes et avec un rendement global de 25%.

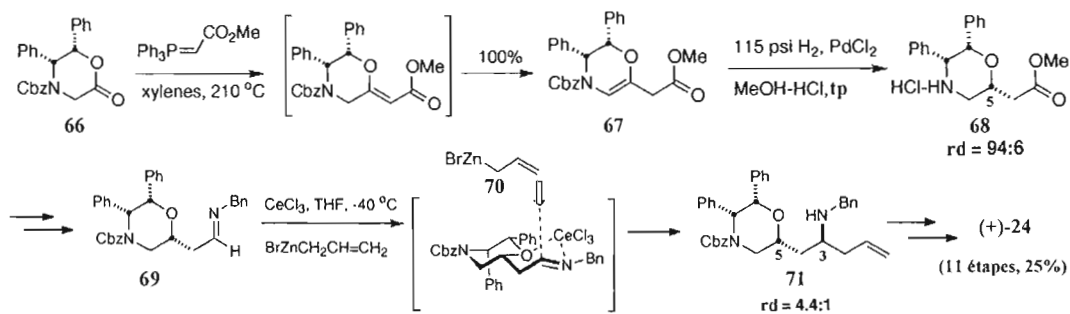


Figure 1.22 Synthèse totale énantiosélective de la (+)-négamycine par Williams.

L'intérêt pour l'élaboration de stratégies de synthèses énantiosélectives de la (+)-négamycine demeure encore d'actualité. En mars 2008, Hayashi et ses collaborateurs publièrent une autre synthèse de cette molécule bioactive⁶¹ (**figure 1.23**). Leur stratégie consiste d'abord en une allylboration asymétrique de Brown⁶² sur le *N*-BOC-glycinal **72**, ce qui crée le centre chiral C5. L'aminoalcool résultant est immédiatement transformé en l'oxazolidine allylique **73**, puis en l'ester α,β -insaturé **74** par métathèse croisée avec l'acrylate de *tert*-butyl. Une addition asymétrique de Michael employant l'amine chirale **75** permet d'induire le second centre C3. La poursuite de la synthèse fournit la (+)-négamycine **24** en un total de 8 étapes et avec 42 % de rendement global. La synthèse de Hayashi s'avère ainsi être la plus efficace rapportée à ce jour pour cette molécule.

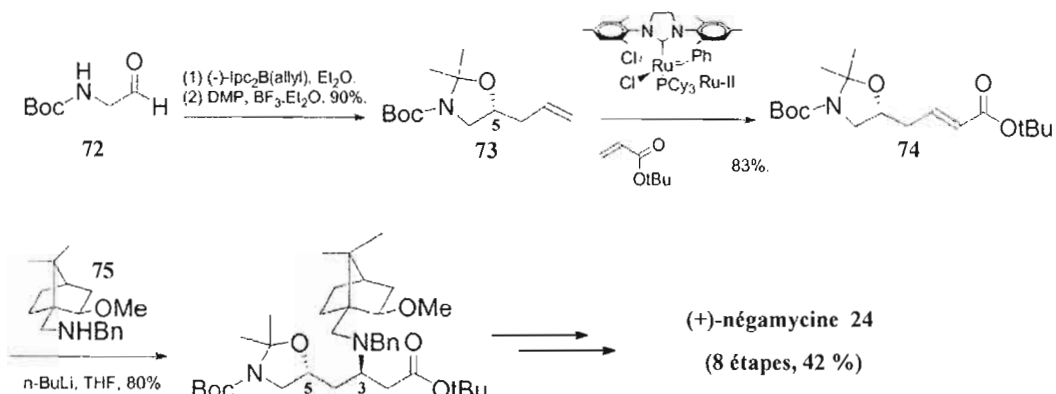


Figure 1.23 Dernière synthèse asymétrique de la (+)-négamycine par Hayashi et *al.*⁶¹

Pour la majorité des synthèses énumérées dans cette section, les dernières étapes consistent en la formation de l'acide terminal de la partie δ -hydroxy- β -lysine suivi d'un couplage hydrazidopeptidique avec le (1-méthylhydrazino)acétate de benzyle ou de *t*-butyle. Presque toutes ces synthèses se terminent avec une réaction d'hydrogénolyse en milieu acide qui, selon le cas, permet de réduire les groupements azotures (N₃) ainsi que de cliver les groupements protecteurs benzyle (Bn), benzyloxyméthyle (BOM), *tert*-butyl-diméthylsilyle (TBS) et carboxybenzyle (CBz) des amines, de l'alcool en C5 et de l'acide carboxylique terminal. Cette réaction permet également d'ouvrir le cycle isoxazolidine dans la synthèse de Kibayashi^{54,55} et de cliver la diphenyloxazolidinone dans la synthèse de Hegedus⁵⁶ (**figure 1.24**).

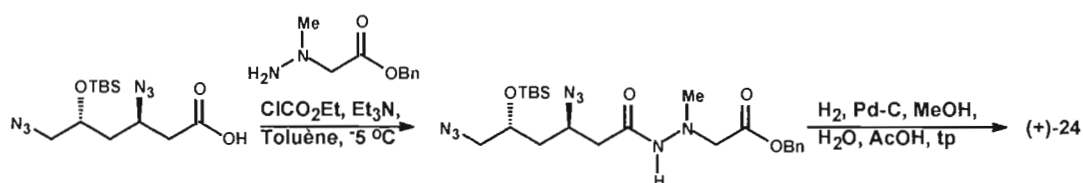


Figure 1.24 Fin de la synthèse totale de la (+)-négamycine par Naidu et Kumar.⁵⁰

Bien que la cycloaddition 1,3-dipolaire soit employée par l'équipe de Kibayashi^{54,55} pour la synthèse asymétrique d'isoxazolidines, un faible ratio diastéréomérique est obtenu par cette méthode, ce qui ne fournit qu'un rendement global limité de la (+)-négamycine (**figure 1.19**). En outre, puisqu'aucune équipe de recherche n'a rapporté l'emploi des 2-isoxazolines comme intermédiaires dans la synthèse totale de la (+)-négamycine, notre stratégie présentée à la **section 1.4** s'avère plutôt innovatrice.

1.3 Synthèse asymétrique des 2-isoxazolines

1.3.1 Voies de synthèses des dérivés 2-isoxazolines

Il existe trois principales méthodes qui ont été rapportées en ce qui concerne la préparation des cycles 2-isoxazolines. La première, qui fut très peu utilisée, consiste en la réaction entre un cation nitrosyle et un cyclopropane.^{63,64} Cette réaction procède selon un mécanisme d'ouverture-fermeture du cycle et fournit de bons rendements lorsque le groupe en position C-5 de l'isoxazoline est un groupement électrodonneur (ex. : -OCH₃), ce qui supporte la formation d'un carbocation comme intermédiaire réactionnel (**figure 1.25**).

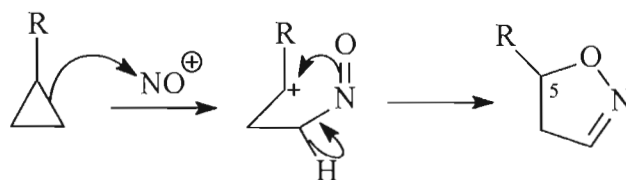


Figure 1.25 Formation de 2-isoxazolines par nitrosation du cyclopropane.

La deuxième méthode, qui implique des nitronates de silyles, procède en deux étapes. D'abord, la cycloaddition 1,3-dipolaire engendre la formation d'une isoxazolidine portant une fonction *O*-silylée sur l'azote. La seconde étape consiste en l'élimination du groupe *O*-trialkylsilylé en milieu acide ou par chauffage afin de générer la double

liaison entre l'azote et le carbone situé en α de l'azote (**figure 1.26**). Cette méthode est plutôt efficace et a d'ailleurs déjà été employée par l'équipe du Pr. Breau.⁶⁵

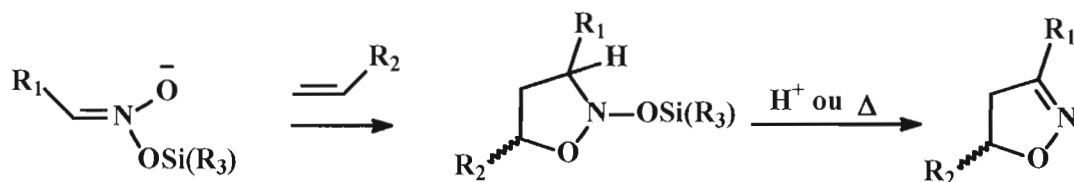


Figure 1.26 Formation de l'anneau isoxazoline par un nitronate de silyle.

La troisième et dernière méthode procède en une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un oxyde de nitrile (dipôle) et une oléfine (dipolarophile), ce qui génère directement l'anneau 2-isoxazoline (**figure 1.27**).

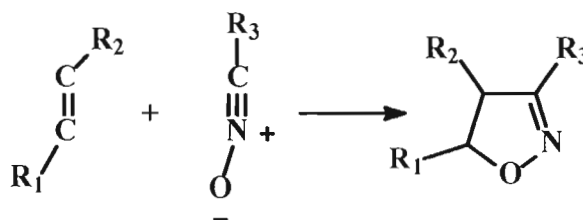


Figure 1.27 Synthèse des 2-isoxazolines par la réaction de cycloaddition entre un oxyde de nitrile et une oléfine.

La cycloaddition 1,3-dipolaire s'avère être la plus utile des méthodes pour la synthèse d'hétérocycles à 5 membres. Cette réaction, qui s'inscrit dans l'un des champs les plus exploités de la synthèse organique, a fait l'objet de plusieurs revues scientifiques ces dernières années.^{66,67,68} Le mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile implique le contrôle des orbitales frontières et sera discuté en détail dans les prochaines sections.

1.3.2 Mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

Le mécanisme des réactions 1,3-dipolaire sera expliqué à l'aide des orbitales moléculaires frontières étant donné que ces réactions font appel aux influences orbitales.

La cycloaddition 1,3-dipolaire est très versatile puisqu'elle permet la préparation d'hétérocycles comportant des centres stéréogéniques en procédant selon un processus concerté. À l'état de transition, l'oléfine et l'oxyde de nitrile sont contenus dans un complexe à deux plans parallèles afin de favoriser le recouvrement des orbitales impliquées dans le processus $\pi^4_s + \pi^2_s$ (**figure 1.28**).

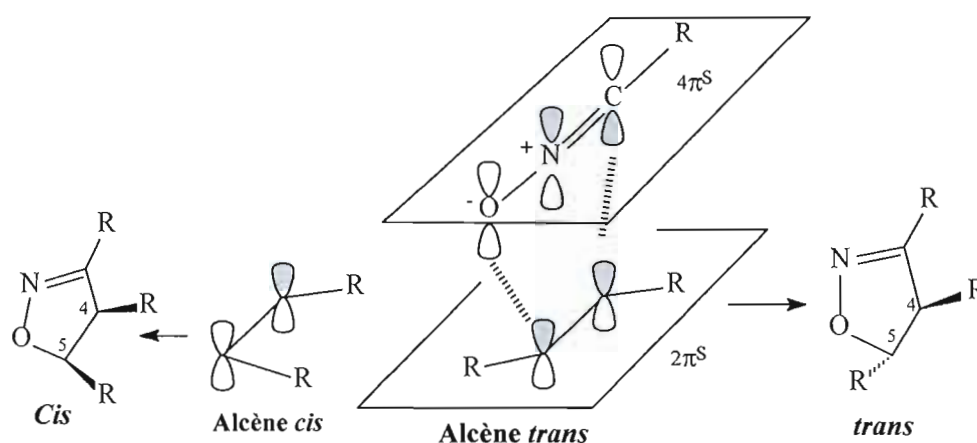


Figure 1.28 État de transition de la réaction 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile.

Puisque cette réaction est concertée, la géométrie de l'alcène est conservée dans le produit de cycloaddition. Un alcène de conformation *cis* conduit à un produit 2-isoxazoline *cis* en position C₄-C₅, tandis qu'un alcène *trans* conduit à un produit de conformation *trans* en C₄-C₅.

1.3.3 Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire

La régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire est contrôlée par les interactions orbitales des deux réactifs. L'expression du changement des énergies des molécules impliquées dans ce type de réaction se base sur trois termes considérés dans le concept de Fukui⁶⁹:

$$\Delta E = \left(\begin{array}{c} \text{Répulsion} \\ \text{électrostatique} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{Attraction} \\ \text{coulombienne} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{Recouvrement} \\ \text{orbitaire} \end{array} \right)$$

Lors d'un traitement qualitatif, seul le troisième terme est considéré puisque les deux autres termes (répulsion électrostatique et attraction coulombienne) sont négligeables. Ces termes sont prétendus équivalents pour toute approche de l'alcène, puisqu'il s'agit d'une molécule neutre. La régiosélectivité est représentée par l'équation suivante et démontre le recouvrement orbitaire observé⁷⁰:

$$\Delta E = \frac{(C_1 C_a \gamma_{1a} + C_3 C_b \gamma_{3b})^2}{E_1} + \frac{(C_1 C'_a \gamma_{1a} + C_3 C'_b \gamma_{3b})^2}{E_2}$$

E_1 = différence en énergie entre la LUMO du dipôle et la HOMO de l'alcène

E_2 = différence en énergie entre la LUMO de l'alcène et la HOMO du dipôle

C et C' = coefficients des orbitales moléculaires HOMO et LUMO respectivement

γ = intégrale du recouvrement en phase et ($\gamma_{C-C} > \gamma_{C-O}$)

a et b = position relative de l'alcène

$1,3$ = position relative du dipôle

La première partie de cette équation, qui contient le terme E_1 , est dite «terme d'interaction primaire» et augmente lorsque E_1 diminue. Afin d'avoir une interaction stabilisante entre les réactifs, les coefficients orbitales en phase doivent être

apparentés, c'est-à-dire que les coefficients des orbitales qui se recouvrent doivent être du même ordre de grandeur. La régiosélectivité est contrôlée par les deux types d'interactions possibles représentés à la **figure 1.29**.⁷⁰ Dans le cas de la réaction entre un oxyde de nitrile et un alcène monosubstitué, un seul régioisomère est généralement observé.

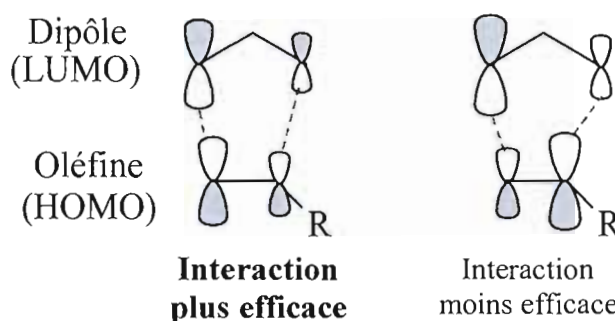


Figure 1.29 Interactions orbitales primaires contrôlant la régiosélectivité de la réaction.

Pour un substituant électrodonneur directement attaché à l'alcène, l'énergie de l'orbitale HOMO de l'alcène est augmentée (**figure 1.30**). Cette augmentation influence principalement le terme d'interaction primaire E_1 . L'isoxazoline ainsi obtenue possède le groupement en position C-5. Dans le cas d'un groupement électroattracteur, l'effet se situe principalement au niveau de la diminution de l'énergie de l'orbitale LUMO de l'alcène. Pour un alcène monosubstitué, l'encombrement stérique entre le substituant du dipôle et l'alcène favorise le régioisomère substitué par le groupement électroattracteur en C-5. La même régiochimie est donc obtenue peu importe la nature du substituant sur l'alcène. Dans les deux cas, les réactions sont sous le contrôle de l'orbitale HOMO de l'alcène. Le **tableau 1.1** fait état de résultats expérimentaux obtenus par Kamimura⁷¹ avec divers alcènes monosubstitués portant des groupes électrodonneurs et électroattracteurs. Dans tous les cas, le régioisomère **R-5** est majoritairement obtenu.

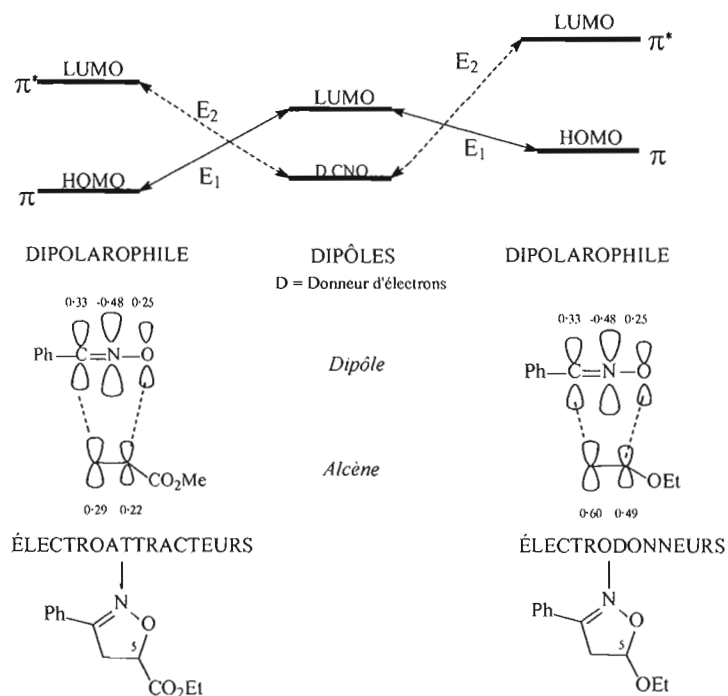
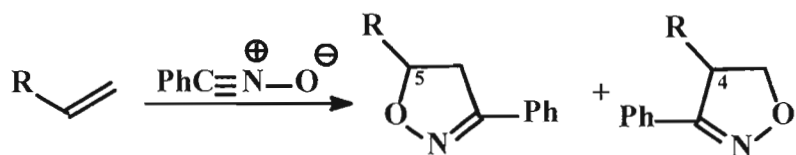


Figure 1.30 Interactions interorbitales entre le dipôle et le dipolarophile dans le cas d'un alcène monosubstitué.

Tableau 1.1 Régiosélectivité observée lors de quelques cycloadditions 1,3-dipolaires entre l'oxyde de phénylacétonitrile et divers alcènes monosubstitués.



R-	R-5 (%)	R-4 (%)
CH ₃ -	100	0
BuO-	100	0
CH ₃ COO-	95	5
PhSO ₂ -	91	9

Ainsi, l'emploi d'un alcène monosubstitué fournit un excellent contrôle de la régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire. Toutefois, dans le cas des alcènes disubstitués, la régiosélectivité est diminuée et représente la résultante des effets électroniques des interactions stériques pour chacun des régioisomères. C'est pourquoi seuls des alcènes monosubstitués furent utilisés dans le cadre de ce projet.

1.3.4 Stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire

Le principal défi de la cycloaddition 1,3-dipolaire réside dans le contrôle stéréosélectif de celle-ci. Étant donné la géométrie planaire de l'alcène et linéaire de l'oxyde de nitrile, les interactions stériques sont plutôt minimes et l'attaque des faces α et β est équiprobable (**figure 1.31**).

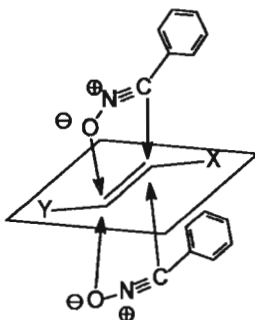


Figure 1.31 Faiblesse de la diastéréosélectivité entre un oxyde de nitrile linéaire et un alcène plan.

La diastéréosélectivité peut néanmoins être contrôlée par l'emploi de molécules ou de catalyseurs chiraux. Carreira et ses collaborateurs utilisent par exemple des oxydes de nitrile chiraux pour la synthèse d'isoxazolines comportant des motifs dipropionates et obtiennent d'excellents excès diastéréomériques.⁷² L'équipe d'Inomata emploie quant à elle un catalyseur chiral généré *in situ* à partir de dialkylzinc et du (*R,R*)-tartrate de diisopropyle pour la cycloaddition sur des alcools allyliques.^{73,74}

L'utilisation d'un dipolarophile muni d'un auxiliaire chiral demeure toutefois la méthode la plus employée pour la synthèse asymétrique de 2-isoxazoline. Un des auxiliaires les plus utilisés en synthèse organique est celui d'Oppolzer (**figure 1.32**).⁷⁵ Sa synthèse et la mise en place de l'alcène nécessitent peu d'étapes. Cet auxiliaire est récupérable et fournit une stéréosélectivité de 90/10 ainsi qu'une excellente régiosélectivité lorsqu'employé avec un alcène monosubstitué.

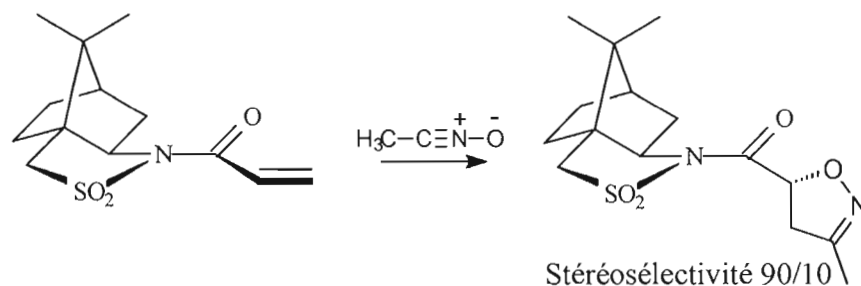


Figure 1.32 Formation d'une 2-isoxazoline utilisant l'auxiliaire d'Oppolzer.

Dans les dernières années, plusieurs auxiliaires chiraux furent élaborés par diverses équipes de recherche.⁶⁶ Parmi les plus efficaces figurent un dérivé carbohydrate du D-fructose élaboré par Rollin⁷⁶ (**figure 1.33**) ainsi que l'auxiliaire 2,5-*trans*-2,5-diphénylpyrrolidine de Lassaletta, qui fournit dans presque tous les cas un seul diastéréoisomère⁷⁷ (**figure 1.34**).

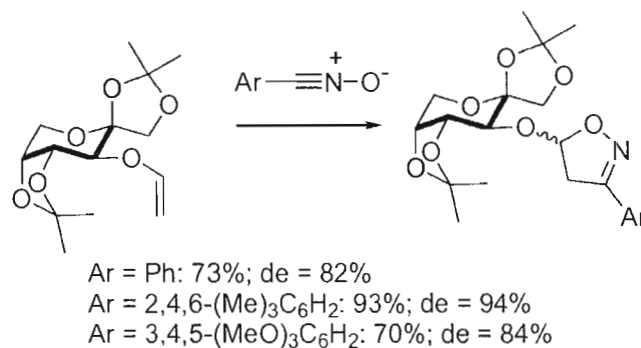


Figure 1.33 Emploi d'un alcène muni d'un auxiliaire chiral dérivé du D-fructose.

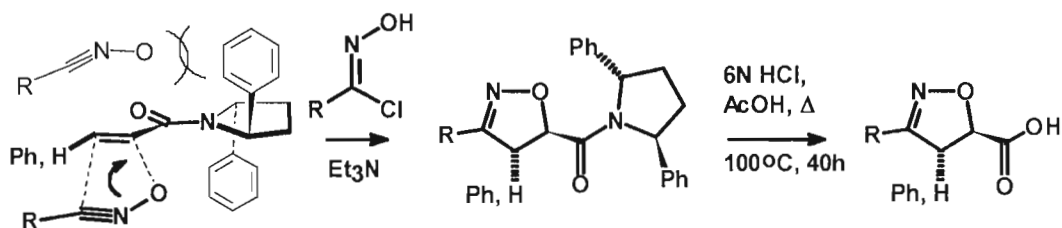


Figure 1.34 Emploi d'un auxiliaire chiral 2,5-*trans*-2,5-diphénylpyrrolidine.

L'emploi de l'auxiliaire de Rollin est toutefois limité aux oxydes d'arylnitrile⁷⁶ et celui de Lassaletta, aux oxydes d'alkyl ou d'arylnitrile, notamment à cause des conditions d'hydrolyse fortement acides sous lesquelles des fonctions hydroxyles ou esters pourraient difficilement demeurer intactes (**figure 1.34**).⁷⁷

1.4 Hypothèse de travail

Dans le but d'effectuer la synthèse asymétrique de la (+)-négamycine, l'expertise développée au sein du laboratoire Breau pour la formation stéréosélective et régiosélective des 2-isoxazolines a été exploitée.

L'utilisation d'auxiliaires chiraux dérivés de la R-(+)-pulégone **76**, tels que le (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** développé par Eliel^{78,79} et le (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** développé dans le laboratoire Breau⁸⁰, a permis d'étudier la régiosélectivité et la diastéréosélectivité lors de la formation de 2-isoxazolines (**figure 1.35**).

Le système aminoalcool permet de mettre en place les alcènes **79** et **80** pour créer les dipolarophiles nécessaires aux réactions 1,3-dipolaires faisant intervenir un oxyde de nitrile. De plus, avec ces deux auxiliaires chiraux, l'amine permet de placer le groupement *N*-benzyle ou *N*-tosyle près de l'alcène. De cette façon, le cours de la réaction de cycloaddition est affecté par l'encombrement stérique généré par ces

substituants. La mise en place d'un tel dipolarophile, ayant un alcène monosubstitué, a été développée par Lacoste⁸¹ et Poisson⁸² dans le laboratoire du Pr. Breau⁸³. Pour chacun des auxiliaires, la méthode est régiospécifique pour les alcènes monosubstitués, c'est-à-dire que lors de la cycloaddition, l'oxygène se situe sur le carbone le plus substitué de l'alcène (**figure 1.30**). L'étude préliminaire portant sur les dérivés *N*-benzylés utilisant des alcènes 1,2-disubstitués s'est toutefois avérée quelque peu décevante du point de vue de la régiosélectivité des cycloadduits.^{82,83} La différence de stéréosélectivité met quant à elle en évidence l'avantageuse utilisation de l'auxiliaire *N*-tosyle par rapport au *N*-benzyle et ce, malgré l'augmentation du nombre d'étapes pour obtenir le *N*-tosyle. Ceci a été attribué à l'inversion pyramidale de l'amine dans l'auxiliaire *N*-benzylé (**figure 1.35**). L'auxiliaire comportant le groupement *N*-tosyle a donc été retenu puisque les résultats ont montré une diastéréosélectivité très satisfaisante.^{80,81,84}

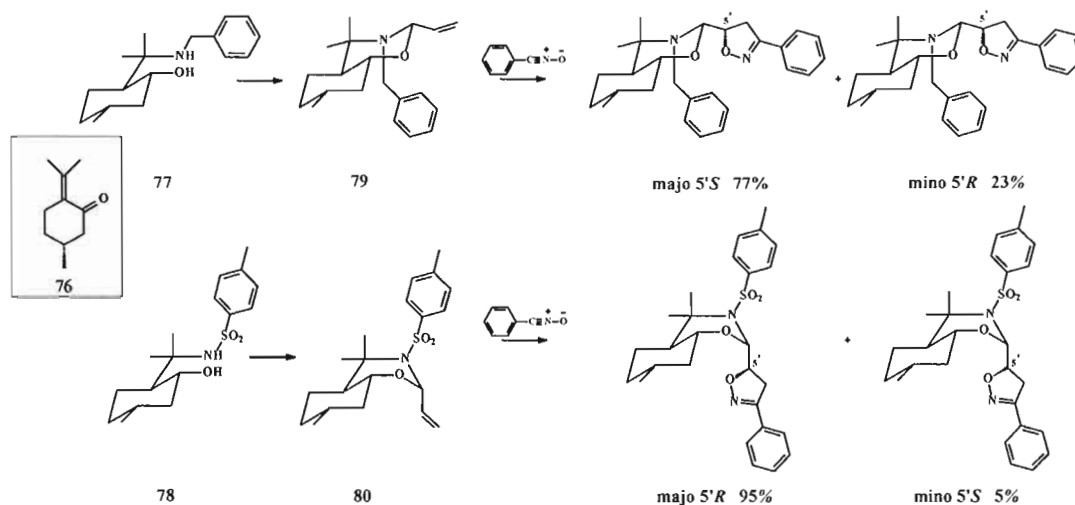
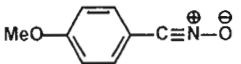
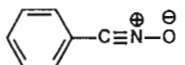
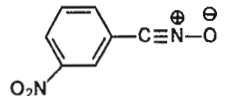


Figure 1.35 Différence de stéréosélectivité lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'auxilaire chiral *N*-benzyl et *N*-tosylperhydrobenzoxazine et l'oxyde de phénylacétonitrile.

Selon les études réalisées par Branchaud⁸⁴ avec l'auxiliaire *N*-tosylé, un oxyde de nitrile possédant un groupement électro-donneur attaché sur le carbone de l'oxyde de nitrile donne de meilleures diastéréosélectivités que lorsqu'un groupement électro-attracteur y est attaché (**tableau 1.2**). Ceci s'explique par les facteurs électroniques. Lorsqu'un groupe électro-donneur est présent sur l'oxyde de nitrile, l'énergie des orbitales HOMO et LUMO du dipôle augmente. Étant donné que c'est la LUMO du dipôle qui réagit avec la HOMO du dipolarophile, le terme E_1 est plus grand, engendrant une vitesse de réaction relativement plus lente mais une discrimination faciale élevée. Dans le cas d'un groupement électro-attracteur, l'énergie de la LUMO du dipôle est plus basse, donc la différence d'énergie E_1 est moins élevée, ce qui entraîne une augmentation de la vitesse de la réaction et une diminution de la discrimination faciale (**figure 1.30**). Les résultats obtenus par Chiasson lors de la préparation de l'intermédiaire 2-isoxazoline précurseur de la 2-hydroxyindolizidine sont également conformes à ces observations (**entrée 4**).¹⁵

Tableau 1.2 Effet du substituant sur l'oxyde de nitrile lors de la cycloaddition avec le dipolarophile **80**.

entrées	$R-C\equiv N-O^{\oplus}O^{\ominus}$	5' <i>R</i> ^e	5' <i>S</i> ^e
1 ^a	$H_3C-C\equiv N-O^{\oplus}O^{\ominus}$	>95	<5
2 ^b		>95	<5
3 ^b		90	10
4 ^c	$HO-(CH_2)_4-C\equiv N-O^{\oplus}O^{\ominus}$	90	10
5 ^b		80	20
6 ^d	$CH_3-CH_2-O-C(=O)-C\equiv N-O^{\oplus}O^{\ominus}$	75	25

a : 10 éq. chloro-oxime, 20 éq. Et₃N, 0 °C

b : 5 éq. chloro-oxime, 20 éq. Et₃N, 1p

c : 6 éq. oxime, 9 éq. chloramine-T, 5 °C

d : 4 éq. nitroacétate d'éthyle, 4 éq. *p*-chlorophénylisocyanate, 0.2 éq. Et₃N, 0-40 °C

e : ratio diastéréoisomérique déterminé par ¹³C du brut

Considérant tous les éléments abordés dans la présente section ainsi que dans les précédentes, un schéma synthétique a été proposé pour la synthèse de la (+)-négamycine (**figure 1.36**). Cette stratégie débute par la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80**, munie de l'auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine, et l'oxyde de nitrile **81**, portant un groupement ester, pour former l'intermédiaire 2-isoxazoline **82**. Selon les résultats présentés au tableau **1.2**, cette étape devrait majoritairement induire une configuration absolue *R* au centre C5', ce qui crée le premier centre chiral C5 de la (+)-négamycine. L'auxiliaire chiral pourra par la suite être hydrolysé par transacétalysation pour former le diméthylacétal **83**, dans les conditions réactionnelles qui avaient déjà été optimisées dans le cadre des recherches de Chiasson¹⁵. Aucune épimérisation au centre C5' n'avait été observée sous ces conditions et l'auxiliaire chiral **78** avait pu être récupéré quantitativement. Toujours selon les travaux de Chiasson¹⁵, le diméthylacétal **83** pourra être hydrolysé en aldéhyde puis réduit *in situ* en alcool. L'alcool serait ensuite transformé en éther méthylique afin d'en faire un bon groupe partant pour la substitution nucléophile avec l'azoture de sodium. Par la suite, il y aurait saponification de l'ester afin de générer l'acide carboxylique, qui pourra procéder en un couplage hydrazidopeptidique avec le (1-méthylhydrazino)acétate de benzyle, ce dérivé pouvant facilement être préparé à partir du bromoacétate de benzyle selon la procédure de Hegedus⁵⁶. La dernière étape consisterait en l'ouverture asymétrique de l'anneau 2-isoxazoline par hydrogénation catalytique. Tel que mentionné à la **section 1.1.3**, il est difficile de prévoir si cette méthode fournira le système 1,3-aminoalcool dans la configuration *trans* désirée, ce qui induirait le second centre stéréogénique C3 de la (+)-négamycine. C'est tout de même la première méthode d'ouverture qui sera envisagée puisqu'elle permet du même coup de réduire le groupement azoture et de cliver le groupement benzylique pour ainsi générer l'amine et l'acide terminaux de la (+)-négamycine.⁵⁰

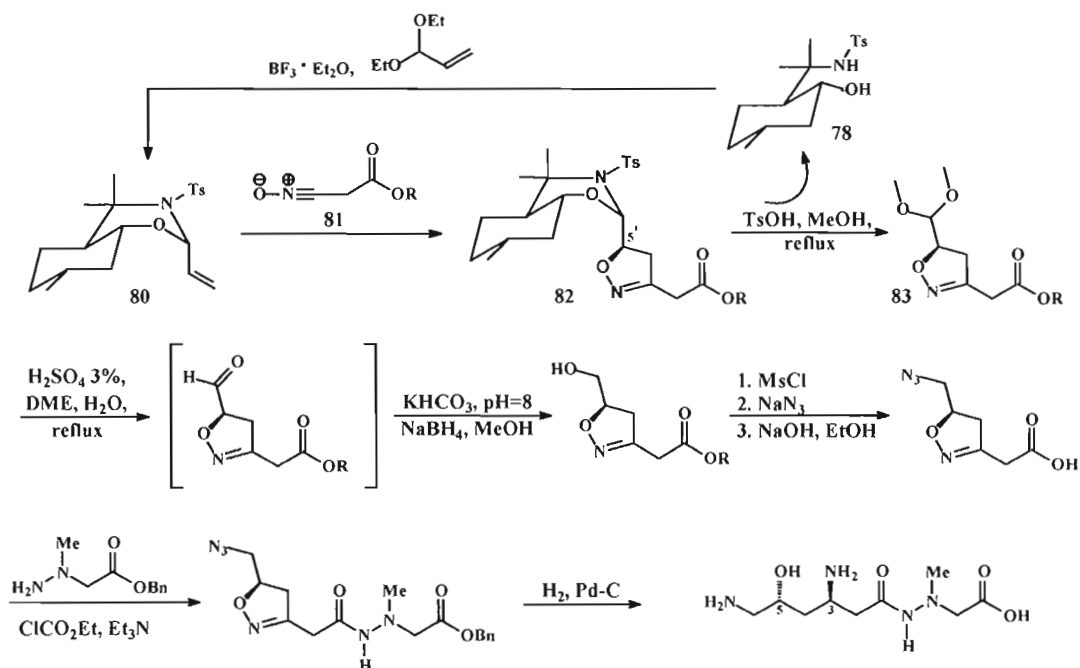


Figure 1.36 Schéma réactionnel envisagé pour la synthèse de la (+)-négamycine.

En plus de générer les deux centres asymétriques C3 et C5 de la (+)-négamycine, cette nouvelle stratégie de synthèse ne nécessite que 8 étapes et de bons rendements sont attendus pour chacune d'elles. Elle offre également une versatilité intéressante pour la synthèse d'analogues et de dérivés de la (+)-négamycine, en modifiant par exemple le groupement porté par l'oxyde de nitrile. Enfin, il s'agirait de la première synthèse asymétrique de la (+)-négamycine faisant intervenir des intermédiaires 2-isoxazoline. Ces intermédiaires pourraient d'ailleurs être évalués pour leurs propriétés biologiques anti-cancer ou anti-viral, vu le potentiel bioactif des composés 2-isoxazoline discuté précédemment (section 1.1.2).

1.5 But de la présente recherche

1.5.1 Objectif général

De façon générale, le but de cette recherche vise à appliquer l'utilisation de l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** à la synthèse d'une biomolécule chirale. Le choix de la (+)-négamycine découle de l'intérêt biologique de cette molécule ainsi que de ces analogues (**sections 1.2.1 et 1.2.2**). De plus, peu de stratégies de synthèse rapportées pour ce composé se sont réellement avérées efficaces (**section 1.2.3**). La préparation d'intermédiaires 2-isoxazolines chirales permettra non seulement de fixer la bonne configuration absolue au centre C5, mais également d'étudier l'induction asymétrique lors de l'ouverture de l'hétérocycle et ainsi permettre l'application de ces connaissances pour la synthèse de dérivés plus complexes dans un proche avenir.

1.5.2 Objectifs spécifiques

De façon plus spécifique, cette recherche se penche essentiellement sur l'étape-clé de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80** et l'oxyde de nitrile **81** afin de générer l'intermédiaire 2-isoxazoline **82**, précurseur de la (+)-négamycine (**figure 1.36**).

Le premier volet de ce projet consiste donc en la préparation optimale de l'oléfine **80** (**figure 1.35**). D'abord, l'auxiliaire (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** pourra être préparé à partir de la R-(+)-pulégone **76**, puis débenzylé en suivant les procédures d'Elie^{78,79}. La *N*-tosylation sélective pourra ensuite être menée selon le protocole

élaboré par Chiasson¹⁵ pour former l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78**. La dernière étape, qui consiste en la condensation de l'auxiliaire **78** avec le diéthylacétal d'acroléine, nécessitera toutefois une optimisation, les résultats antérieurs pour cette étape-clé ayant démontré des difficultés d'adaptation à grande échelle.^{80,84}

Le second volet consiste en la préparation de précurseurs de l'oxyde de nitrile **81** (**figure 1.36**). Les oxydes de nitrile étant des composés dipôles très instables qui dimérisent rapidement, il est nettement plus avantageux de les générer *in situ* dans le mélange réactionnel lors de la réaction de cycloaddition. Une première méthode fréquemment utilisée fait intervenir la perte d'une molécule de HCl des composés ayant une fonction chlorure d'hydroximinoyl en condition basique (**figure 1.37**). Ces derniers sont obtenus par la réaction entre un aldoxime et le *N*-chlorosuccinimide,⁸⁵ le *N*-bromosuccinimide,⁸⁶ un halogène,⁸⁷ le 1-chlorobenzotriazol,⁸⁸ l'hypochlorite de sodium⁸⁹ ou encore la chloramine-T.⁹⁰

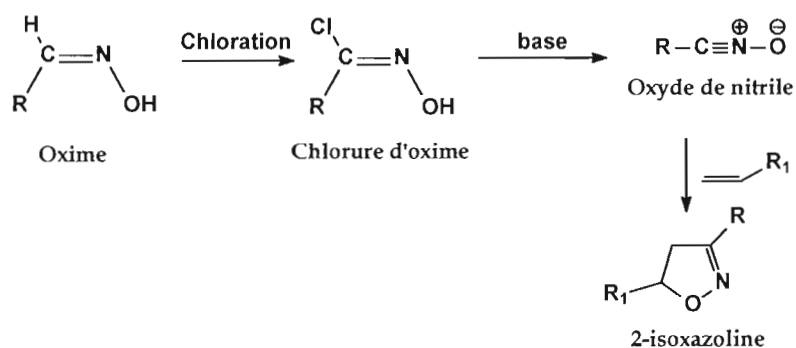


Figure 1.37 Génération des oxydes de nitrile par halogénéation suivie d'une déshydrohalogénéation des oximes.

Une deuxième méthode de génération des oxydes de nitrile consiste en une déshydratation des composés nitro primaires à l'aide d'agents déshydratants. Il existe deux principaux protocoles d'activation pour cette méthode : la procédure de

Mukaiyama⁹¹, qui utilise le phénylisocyanate comme agent déshydratant en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine (**figure 1.38**), et la méthode de Hassner⁹², qui emploie le di-*tert*-butyldicarbonate comme agent déshydratant ainsi qu'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (**figure 1.39**).

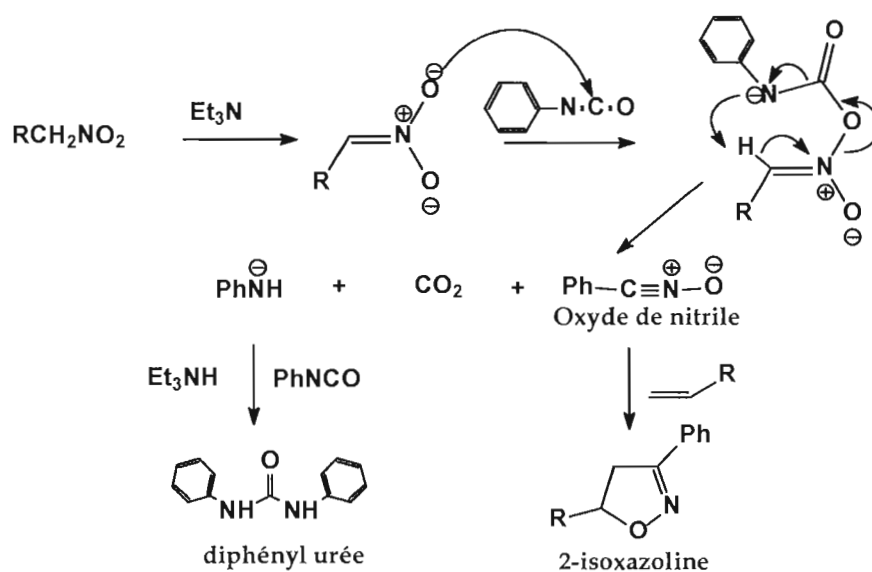


Figure 1.38 Génération des oxydes de nitrile par déshydratation de nitroalcanes selon la procédure de Mukaiyama.

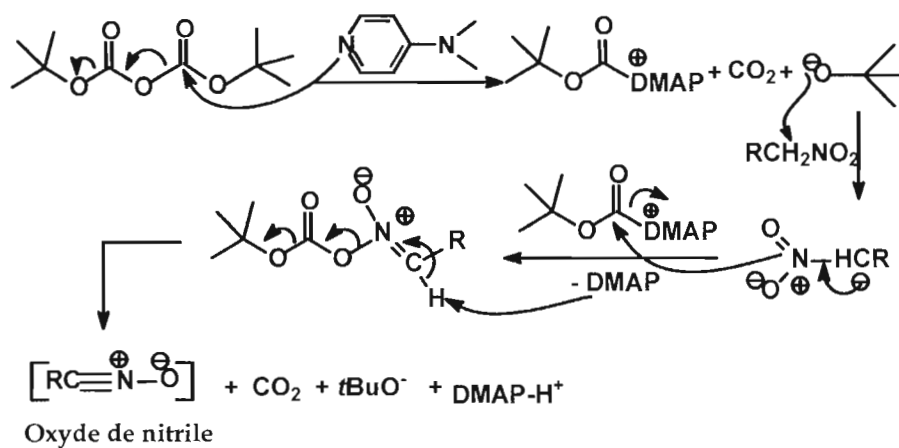


Figure 1.39 Génération des oxydes de nitrile par déshydratation de nitroalcanes selon la procédure de Hassner.

La préparation de composés oxime ou nitro précurseurs de l'oxyde de nitrile **81** sera donc élaborée. On tentera de privilégier l'emploi d'esters méthylique ou *t*-butylique (R = Me ou *t*-Bu, **figure 1.36**) qui génèrent des singulets en spectroscopie RMN ^1H afin de simplifier l'analyse spectrale des intermédiaires de synthèse. L'ester *t*-butylique demeure toutefois un choix plus intéressant étant donné sa lipophilicité et sa masse plus élevée, ce qui peut faciliter du même coup la purification par chromatographie des intermédiaires.

Le troisième et dernier volet de ce projet consiste en l'optimisation des conditions réactionnelles de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80** et l'oxyde de nitrile **81**. Certains paramètres tels que la méthode de formation *in situ* de l'oxyde de nitrile, la base employée et la température de réaction devront être investigués afin d'obtenir un rendement et un ratio diastéréomérique optimal de l'intermédiaire 2-isoxazoline **82**. Une procédure d'isolation de chacun des diastéréoisomères devra également être élaborée afin de pouvoir poursuivre la synthèse totale de la (+)-négamycine de façon énantiosélective.

CHAPITRE II

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION

2.1 Préparation de l'oléfine chirale 80a

2.1.1 Préparation de l'auxiliaire (-)-8-*N*-benzylaminomenthol 77

Dans un premier temps, le (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** a été préparé en appliquant le protocole élaboré par Eliel (**figure 2.1**).⁷⁸ Cette méthode débute avec une addition conjuguée de la benzylamine **84** sur la *R*-(+)-pulégone **76**. Puisqu'il s'agit d'une réaction à l'équilibre, la réduction de la fonction cétone fut immédiatement menée sans isolation du produit d'addition **85**. Ces deux étapes ont fourni un mélange des 4 diastéréoisomères **77a-d** d'aminoalcool. Étant donné qu'il contient tous ses substituants en position équatoriale sous sa conformation chaise, le diastéréoisomère **77a** est prédominant et il est le seul qui cristallise en présence d'acide benzoïque pour former le sel de benzoate **86**. Ainsi, après filtration et basification, l'auxiliaire (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** a pu être isolé de façon énantiomériquement pure sans nécessiter aucune purification par chromatographie. Le spectre RMN ¹H mesuré pour le produit était conforme à celui reporté par Eliel et Branchaud.^{78,84}

Un rendement global de 35 % fut reporté par Eliel⁷⁸ pour cette procédure et s'est avéré plutôt reproductible dans le cadre de travaux antérieurement menés dans nos laboratoires.^{81,84} Cependant, pour le présent projet, seul un rendement global de 20 % fut obtenu et peut en partie être attribué à l'utilisation de borohydrure de sodium partiellement hydrolysé avec le temps, ce qui a pu affecter le rendement de conversion de l'étape de réduction. Ce faible rendement global peut également être

expliqué par une erreur dans l'application du protocole. En effet, l'extraction du mélange des aminoalcools **77a-d** a été effectuée avec un système hexanes / Et₂O , 1 :1 plutôt qu'avec le système hexanes / EtOAc, 1:1 utilisé dans la procédure d'Eliel⁷⁸. Le pouvoir d'extraction de l'acétate d'éthyle étant généralement plus élevé que celui de l'éther diéthylique, il est possible qu'une partie considérable du mélange d'aminoalcools n'ait pas été extraite. Puisqu'elle a été menée à une échelle d'environ 20 g, cette procédure a tout de même fourni une quantité de (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** amplement suffisante pour poursuivre la synthèse de l'oléfine chirale **80**.

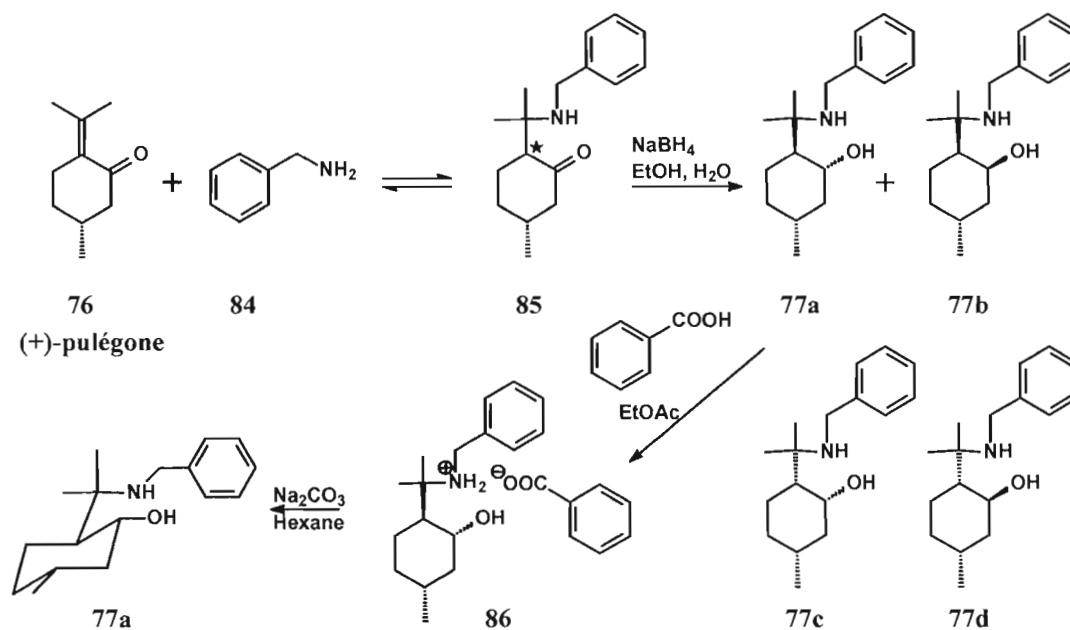


Figure 2.1 Schéma de la synthèse du (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** par Eliel.

2.1.2 Conversion du (-)-8-*N*-benzyl **77** en (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78**

Les études de Lacoste et Poisson ayant démontré une faible diastéréosélectivité lors des cycloadditions 1,3-dipolaires employant l'oléfine **79** munie de l'auxiliaire *N*-benzylperhydrobenzoxazine^{81,82,83}, la fonction *N*-benzyle fut remplacée par une fonction *N*-tosyle (**figure 1.35**). En effet, la fonction *N*-benzyle n'adopte pas de conformation préférentielle en solution puisque le phénomène d'inversion pyramidale vient placer la fonction soit en position axiale ou en position équatoriale. La discrimination faciale étant très variable, seuls de faibles excès diastéréomériques variant de 24 à 56 % sont obtenus lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec divers oxydes de nitrile.⁸³ L'utilisation du groupement *para*-toluènesulfonamide a comme avantage de pouvoir adopter une conformation plane grâce à la délocalisation des électrons du doublet de l'amine à travers le système conjugué.⁹⁴ En plus de fixer l'amine dans une conformation plane, le groupement *N*-tosyle est résistant à l'hydrolyse et étant très volumineux, il permet une gêne stérique plus favorable à la discrimination faciale. Les études effectuées par Branchaud⁸⁴ démontrent bien le potentiel de ce nouveau groupement protecteur lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant divers oxydes de nitrile (**tableau 1.2**).

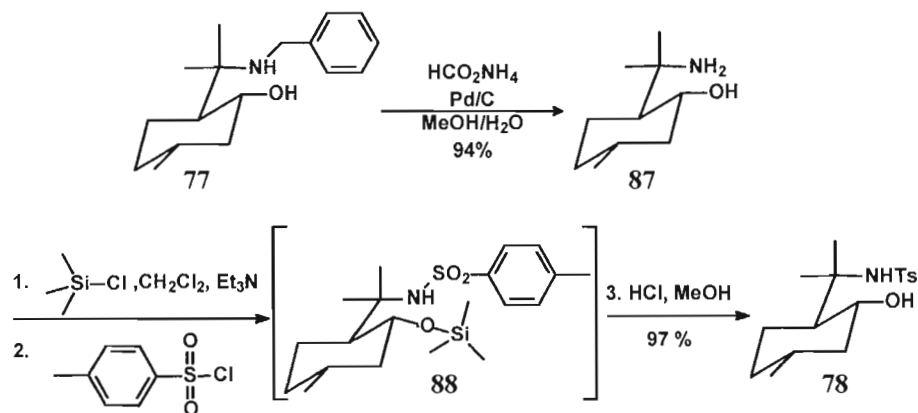


Figure 2.2 Débenzylation et *N*-tosylation du (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77**.

Le groupement benzyle a donc été clivé par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon (**figure 2.2**). Le formate d'ammonium, qui se décompose en H_2 , CO_2 et NH_3 lorsqu'il est chauffé, a été utilisé afin de générer l'hydrogène *in situ* sans nécessiter la manipulation d'hydrogène gazeux. Le protocole employé, qui est une modification à celui d'Elie⁷⁹ proposée par Branchaud⁸⁴, a permis d'obtenir quantitativement (94 %) l'aminoalcool **87** pur sans chromatographie.

Par la suite, la fonction tosyle a pu être ajoutée sur l'amine libre. Cette réaction a fait l'objet de plusieurs travaux antérieurs dans l'équipe du Pr. Breau. Le principal défi consistait à introduire le groupement tosyle de façon chimiosélective sur la fonction amine. Bien qu'en temps normal, les amines soient plus nucléophiles que les alcools, la réaction avait tendance à fournir une quantité considérable du composé bis-*N,O*-tosyle et ce, même avec une quantité limitante du chlorure de *para*-toluènesulfonyle. Ce phénomène peut s'expliquer par une nucléophilie similaire entre l'alcool secondaire et l'amine pseudo-tertiaire encombrée dans ce cas. Ainsi, quelques stratégies furent élaborées. Celle de Lacoste consistait en une protection de l'alcool avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle suivie de la *N*-tosylation sélective puis du clivage du groupement silylé avec le fluorure de tétrabutylammonium.^{80,81} De son côté, la méthode de tosylation directe développée par Branchaud ne nécessitait pas d'étapes de protection-déprotection de l'alcool, puisqu'elle était menée à basse température (-30 °C).⁸⁴ Bien qu'elles fournissaient des rendements de 70 à 75 % du (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78**, ces stratégies ont été abandonnées en raison des excès de chlorure de tosyle, du coût élevé du chlorure de TBDMS, des longs temps réactionnels et des purifications laborieuses qu'elles nécessitaient. De plus, des traces du dérivé bis-*N,O*-tosyle étaient formées lors du parachèvement de ces réactions.

La méthode de *N*-tosylation sélective employée dans le cadre du présent projet est celle ayant été développée par Chiasson.¹⁵ Dans cette stratégie, le groupement alcool est d'abord protégé par un groupement protecteur temporaire, soit un éther de triméthylsilyle (**figure 2.2**). Le chlorure de *para*-toluènesulfonyle est ensuite ajouté pour obtenir l'amino alcool *N*-tosylé-*O*-silylé **88**, dont l'éther silylé peut être hydrolysé *in situ* par l'ajout de méthanol et d'acide chlorhydrique dilué. Cette méthode s'est montrée très efficace puisqu'elle a permis d'obtenir presque quantitativement (97 %) l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** pur, sans purification et en une seule séquence.

Une attention particulière doit toutefois être portée à certains éléments du protocole afin de favoriser l'obtention d'un aussi bon rendement. D'abord, le TsCl doit préalablement être recristallisé selon le protocole de Perrin⁹³ afin de retirer les acides chlorhydrique et *para*-toluènesulfonique, qui sont les produits de décomposition du TsCl. La présence de ces acides dans le mélange réactionnel engendre l'hydrolyse de l'éther silylé avant la fin de l'étape de tosylation, ce qui permet à la fonction alcool de réagir avec le TsCl et ainsi de former le produit bis-*N,O*-tosyle non désiré. Les travaux de Chiasson avaient d'ailleurs démontré que le rendement de (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** chutait de 97 % à 74 % lorsque du TsCl non recristallisé était employé.¹⁵

Le second élément à considérer est la quantité de méthanol ajoutée lors de l'étape d'hydrolyse de l'éther silylé. L'utilisation d'une quantité de méthanol d'environ trois fois inférieure à celle de la solution de HCl n'a fourni qu'un rendement de 61 % de l'aminoalcool déprotégé. Une hydrolyse supplémentaire avec une plus grande quantité de méthanol fut donc nécessaire afin de recouvrer un rendement de 94 %. Étant donné que le dichlorométhane et l'eau sont non-miscibles, le méthanol favorise le transfert de HCl dans la phase organique comportant le composé *O*-silylé, puisqu'il est miscible avec ces deux solvants. Il est donc essentiel que la quantité de méthanol ajoutée soit équivalente à celle de la solution aqueuse de HCl employée.

Ainsi, l'auxiliaire (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** a pu être converti en l'auxiliaire chiral plus efficace (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** de façon quantitative en seulement 2 étapes et sans nécessiter de purification. Les spectres RMN ^1H des produits **87** et **78** étaient conformes à ceux reportés par Eliel et Chiasson.^{79,15}

2.1.3 Condensation du (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** pour former l'oléfine *N*-tosylperhydrobenzoxazine **80a**

La dernière étape de préparation de l'oléfine *N*-tosylperhydrobenzoxazine **80** consiste en l'insertion de la fonction vinylique sur l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** par condensation de ce dernier avec le diéthylacétal d'acroléine. Cette réaction s'effectue en présence d'un acide de Lewis qui agit comme agent promoteur et procède selon le mécanisme présenté à la **figure 2.3**. D'abord, le diéthylacétal d'acroléine **89** se complexe avec l'agent promoteur BF_3 , ce qui le rend plus réactif à l'attaque de l'auxiliaire chiral **78** et accélère ainsi la réaction. Après le départ du second groupe éthoxyle, l'attaque de l'amine sur le carboxonium peut générer les deux produits **80a** et **80b**, dépendamment de la position du groupement vinylique lors de l'attaque.

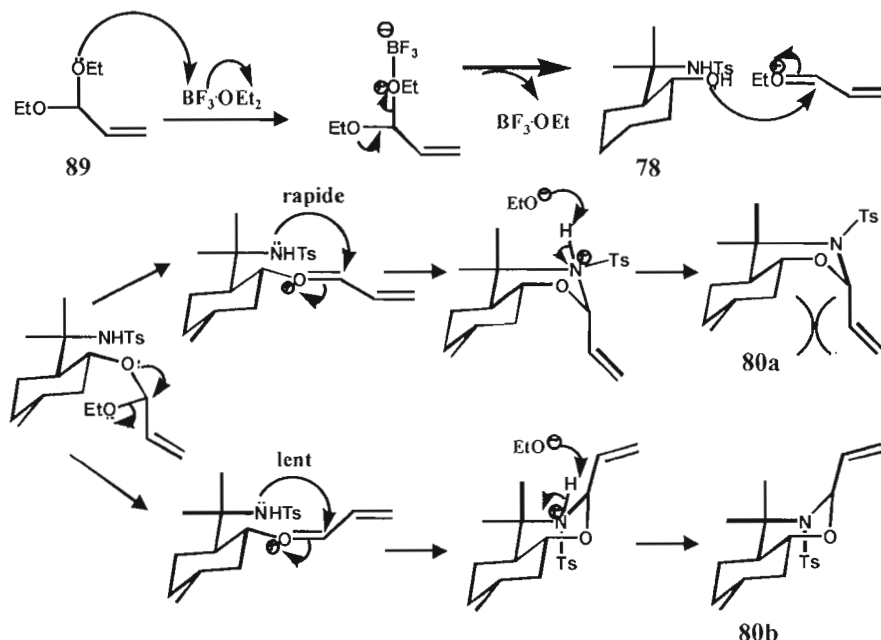


Figure 2.3 Mécanisme de condensation de l'auxiliaire (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78**

Les travaux de Lacoste ont clairement démontré que les deux produits de cette réaction, **80a** et **80b**, sont bel et bien des isomères distincts plutôt que des conformères. En effet, aucune modification dans le ratio des deux séries de signaux par RMN ^1H n'avait été observée lorsque le mélange de ces deux composés avait été soumis à un gradient de température.⁸¹ Ces isomères sont donc figés dans leurs conformations respectives chaise-bateau et chaise-chaise étant donné la forte répulsion entre le groupe *N*-tosyle et la fonction vinyle, qui se place en position axiale dans les deux cas. Les structures des composés **80a** et **80b** avaient pu être confirmées en solution par des analyses nOe différentiel ainsi que par une analyse de diffraction des rayons-X pour l'isomère cristallin de type orthorombique **80a**.^{80,81,94} L'isomère **80a** est le produit cinétique de la réaction tandis que l'isomère **80b** est le produit thermodynamique (**figure 2.3**). En effet, étant donné l'encombrement stérique généré par les pointes du cycle oxazine de conformation bateau, l'isomère **80a** est thermodynamiquement moins stable que l'isomère chaise-chaise **80b**. De plus, l'attaque de l'amine sur la fonction carboxonium est plus rapide lors de la formation

de l'isomère **80a** puisque l'orientation de l'alcène génère une plus grande gêne stérique lors de la formation de l'isomère **80b**.

Ainsi, une variation du temps et de la température de réaction peut permettre d'obtenir majoritairement l'un ou l'autre des isomères. Une optimisation du rendement de conversion et du ratio isomérique avait déjà été effectuée par Lacoste et avait permis de fournir un rendement de conversion de 80 % ainsi qu'un ratio de 95 :5 en faveur de l'isomère **80a** désiré dans les conditions suivantes : 10 équivalents de diéthylacétal d'acroléine, 0,3 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther à température ambiante durant 4 heures. Ces études avaient également démontré que la nature de l'agent promoteur employé avait un impact majeur sur le ratio isomérique, allant même jusqu'à l'inverser en employant l'acide de Lewis BBr_3 , qui a fourni un ratio de 89 :11 en faveur de l'isomère **80b**.^{80,81} Cette optimisation avait toutefois été menée sur une échelle de 100 mg et l'application des conditions optimales à plus grande échelle n'a malheureusement pas fourni d'aussi bon résultats (**tableau 2.1, entrée 1**). Une nouvelle étude d'optimisation a donc dû être menée afin d'élaborer un protocole efficace permettant la préparation de l'oléfine **80a** à plus grande échelle. Puisqu'il s'agit du produit de départ de la synthèse totale de la (+)-négamycine proposée dans le cadre de ce projet, il est nettement avantageux d'en avoir une quantité suffisante disponible en tout temps.

Le **tableau 2.1** présente les résultats de l'étude d'optimisation de la réaction de condensation, qui a été menée en faisant varier la quantité et la nature de l'agent promoteur, la température et le temps de réaction. Les ratios isomériques ont été déterminés par l'intégration des signaux à 5,99 et 6,36 ppm, qui sont respectivement spécifiques aux protons H_2 des isomères **80a** et **80b**, dans le spectre RMN ^1H du produit brut de la réaction. Le rendement isolé de l'isomère **80a** est celui obtenu après cristallisation dans le pentane. Dans tous les cas, 10 équivalents de diéthylacétal d'acroléine ont été utilisés et la réaction a été amorcée à -40°C , puis laissée agitée

Tableau 2.1 : Optimisation de la réaction de condensation de l'auxiliaire chiral **78** avec le diméthylacétal d'acroléine

Entrée	Solvant anhydre	Agent promoteur ^a	Agent promoteur résultant	Éq. d'agent promoteur	Température finale ^b (°C)	Temps de réaction (h)	Rendement conversion (%) (80a + 80b)	Ratio 80a:80b	Rendement isolé 80a (%)
1	Et ₂ O	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·Et ₂ O	1	20	3,5	75	60 : 40	24
2	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	20	3,5	79	86 : 14	37
3	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	2	20	3,5	93	61 : 39	18
4	THF	BF ₃ ·MeOH	BF ₃ ·MeOH	1	20	3,5	15	75 : 25	0
5	Et ₂ O	BF ₃ ·MeOH	BF ₃ ·MeOH	1	20	3,5	19	85 : 15	7
6	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	10 ^c	3,5	N/D	86 : 14	43
7	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	0 ^d	3,5	34	94 : 6	10
8	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	-5	3,5	44	92 : 8	28
9	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	-5	5	75	> 95 : < 5	52
10	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	-10	5	56	> 95 : < 5	27
11	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	BF ₃ ·THF	1	-10	7	10	89 : 11	5

^a Catalyseur employé en quantité équivalente

^b Chaque réaction est amorcée à -40° C, laissée à réchauffer environ 30 min. jusqu'à la température finale, à laquelle elle est ensuite maintenue.

^c Refroidissement jusqu'à -30° C lorsque la température a atteint 10° C une première fois, puis seconde augmentation lente jusqu'à 10° C.

^d Refroidissement jusqu'à -40° C lorsque la température a atteint -10° C, puis seconde augmentation lente jusqu'à 0° C.

jusqu'à l'atteinte de la température finale, à laquelle elle a ensuite été maintenue. Les réactions des entrées 1 à 5 ont été menées sur une échelle de 200 mg et ont permis d'établir l'impact de l'agent promoteur sur le ratio et le rendement de conversion. Les travaux de Gerrard et Macklen⁹⁵ avaient démontré que la stabilité des complexes de bore avec des groupements éther était davantage affectée par l'encombrement stérique que par l'effet inductif des chaînes alkyles. Ainsi, étant donné une meilleure pré-orientation des doublets électronique de l'oxygène, le complexe $\text{BF}_3 \bullet \text{THF}$ est plus stable que le complexe $\text{BF}_3 \bullet \text{Et}_2\text{O}$ et est préférentiellement formé en solvant THF. L'agent promoteur des réactions des entrées 2 et 3 correspond donc au complexe $\text{BF}_3 \bullet \text{THF}$. Le complexe $\text{BF}_3 \bullet \text{MeOH}$ étant encore plus stable, il demeurera sous cette forme peu importe le solvant utilisé (entrées 4 et 5). La force de l'agent promoteur varie inversement à la stabilité du complexe puisqu'un complexe plus stable offre une orbitale vide du bore plus occupée par les électrons de l'oxygène et donc moins favorable à la complexation avec les réactifs de départ. La force des agents promoteurs va donc en diminuant pour les entrées 1 à 5. Ces résultats ont démontré que l'emploi d'un agent promoteur plus fort (entrées 1 à 3) permettait l'obtention de meilleurs rendements de conversion qu'avec un agent promoteur plus faible (entrées 4 et 5). Néanmoins, l'utilisation d'un agent promoteur trop fort ou en quantité trop importante atténuait considérablement le ratio isomérique (entrées 1 et 3). C'est sans doute pour cette raison que Lacoste^{80,81}, qui employait 0,3 équivalent de $\text{BF}_3 \bullet \text{Et}_2\text{O}$, obtenait un ratio isomérique nettement supérieur à celui présenté à l'entrée 1. Les conditions de l'entrée 2, qui fournissaient les meilleurs résultats pour cette partie de l'étude, ont donc été retenues afin d'évaluer l'effet de la température à des échelles de 500 mg (entrées 6, 7, 8, 10, 11) et 1,0 g (entrée 9).

Afin d'obtenir majoritairement l'isomère cinétique **80a**, la température réactionnelle a d'abord été abaissée à 10, 0 et -5 °C (entrées 6 à 8), ce qui a permis d'améliorer le ratio isomérique mais a fourni un rendement de conversion plus faible. Un temps de réaction plus long à -5 °C a toutefois permis de retrouver un rendement de conversion

de 75 % et d'obtenir un excellent ratio isomérique n'indiquant que des traces de l'isomère thermodynamique **80b** (entrée 9). Un abaissement supplémentaire de la température réactionnelle à -10 °C (entrée 10) a cependant fourni un rendement plus faible et l'augmentation du temps de réaction n'a fait que diminuer davantage le rendement ainsi que le ratio isomérique (entrée 11). Ceci peut être expliqué par un retour de l'équilibre thermo-cinétique vers l'aminoalcool de départ **78** lorsque trop de temps est alloué à la réaction.

Ainsi, les paramètres expérimentaux présentés à l'entrée 5 se sont avérés optimaux pour cette réaction. Bien que le rendement de conversion ne soit pas supérieur à 75%, la réaction procède assez proprement pour permettre de récupérer la majeure partie de l'auxiliaire (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** n'ayant pas réagi lors de la purification par chromatographie radiale. Un rendement isolé de 52% de l'oléfine **80a** pure a pu être obtenu après cristallisation. Malgré la perte de rendement qu'elle engendre, cette étape de purification s'avère essentielle pour retirer les impuretés ainsi que les traces de l'oléfine chaise-chaise **80b**. En effet, des études ont démontré une induction asymétrique en faveur d'isoxazoline de configuration 5'*S* lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oléfine **80b**⁸⁴, ce qui va à l'encontre de la configuration 5'*R* désirée et pourrait considérablement atténuer le ratio diastéréomérique obtenu lors de la formation de l'anneau 2-isoxazoline pour le présent projet. Heureusement, l'isomère **80b** est une huile et peut efficacement être éliminé lors de l'étape de recristallisation dans le pentane. La **figure 2.4** illustre bien la disparition des signaux RMN ¹H des petites impuretés et de l'isomère **80b** après l'étape de cristallisation (spectres A et B). Une période de cristallisation supérieure à 24 heures est toutefois à proscrire lorsqu'un faible ratio isomérique est obtenu puisque l'huile de l'isomère **80b** vient s'insérer dans les cavités du réseau cristallin de l'isomère **80a** à mesure que le pentane s'évapore et que la solution se concentre (spectre C). Dans le présent cas, puisqu'un excellent ratio isomérique fut obtenu, la cristallisation a pu être répétée jusqu'à 5 fois à partir de la liqueur mère sans affecter la pureté du produit isolé.

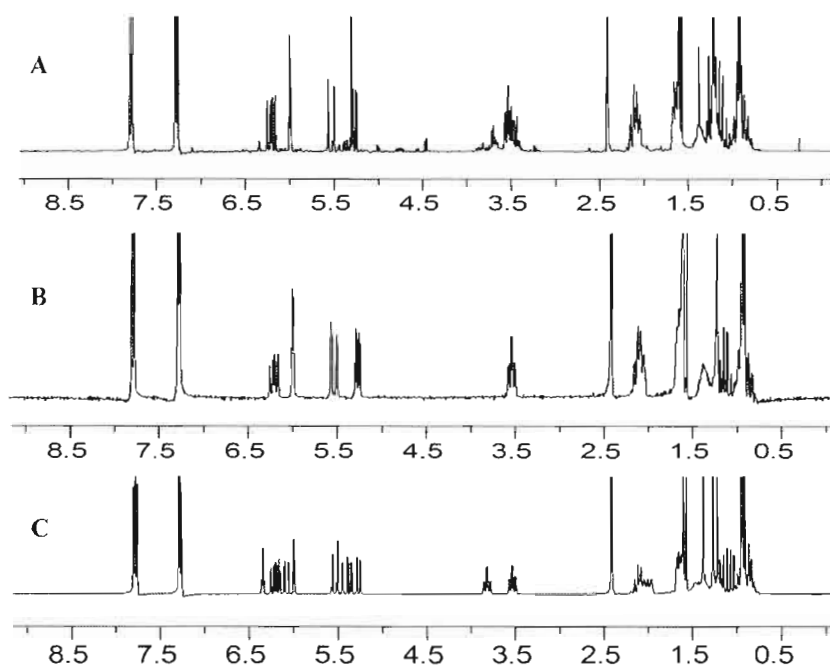


Figure 2.4 Spectres RMN ^1H A) du mélange isomérique **80a** : **80b** avant cristallisation, B) de l'isomère **80a** pur et C) du mélange isomérique obtenu après une cristallisation de 72 h d'un mélange **80a** : **80b**, 60 : 40.

Cette optimisation a donc permis d'établir un protocole efficace pour la condensation de l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** avec le diéthylacétal d'acroléine afin de générer l'oléfine *N*-tosylperhydrobenzoxazine **80** dans sa forme isomériquement pure **80a**. Ce protocole a été appliqué à plusieurs reprises et s'est avéré très reproductible (rendements isolés de 50 à 53%), fournissant une masse de l'ordre de 600 mg de l'oléfine **80a**, qui est très stable dans sa forme cristalline et peut être conservée durant plusieurs années à une température de 0 °C.

Ayant maintenant en main une méthode efficace de synthèse du dipolarophile nécessaire à la cycloaddition 1,3-dipolaire, un protocole de préparation du précurseur de l'oxyde de nitrile **81** a du être élaboré, ce qui sera discuté dans la section suivante.

2.2 Préparation de précurseurs de l'oxyde de nitrile **81**

2.2.1 Tentatives de préparation de l'oxime du formylacétate de *tert*-butyle **96**

Le premier précurseur de l'oxyde de nitrile **81** (**figure 1.36**) à avoir été considéré dans le cadre de ce projet est l'oxime du formylacétate de *tert*-butyle **96** (**figure 2.6**). Ce composé a été retenu puisque son activation selon la méthode de chloration-élimination illustrée à la **figure 1.37** devrait fournir l'oxyde de nitrile **81** avec la fonction O-*t*Bu qui, tel que mentionné à la **section 1.5.2**, devrait faciliter les analyses spectroscopiques ainsi que les purifications lors des étapes subséquentes de la synthèse de la (+)-négamycine. De plus, les protocoles nécessaires à la préparation de ce précurseur sont déjà reportés dans la littérature.^{96,97,98}

Cette méthode débute par la formation de l'aldéhyde **93** préparé en deux étapes à partir de l'acide de Meldrum **90**, selon des adaptations aux protocoles reportés par Polansky⁹⁶ (**figure 2.5**). La première étape consiste en l'ajout d'une fonction alkoxyméthylidène. Les modifications au protocole de Polansky ont permis d'isoler le dérivé éthoxyméthylidène **91** dans un rendement de 72 %, ce qui est nettement supérieur au rendement de 55 % reporté par Polansky.⁹⁶ De plus, aucune recristallisation du produit n'a été nécessaire. Une simple cristallisation de 12 heures à 0 °C, suivie d'un lavage des cristaux à l'éther froid a permis d'isoler le produit **91** pur. C'est d'ailleurs sans doute l'étape supplémentaire de recristallisation qui explique le rendement plus faible publié par Polansky. L'application de ce nouveau protocole pour la formation du dérivé méthoxyméthylidène **92** a fourni un rendement de 69 %, similaire à celui de 75 % reporté par Polansky.⁹⁶ En plus d'avoir été obtenu pur sans nécessité de recristallisation, le composé **92** a immédiatement cristallisé lors de la concentration du mélange sur évaporateur rotatif, évitant ainsi un temps d'attente considérable.

La seconde étape consiste en une hydrolyse de la fonction alkoxyméthylidène pour former le formyle de l'acide de Meldrum **93** (**figure 2.5**), toujours selon une adaptation du protocole de Polansky. Ce dernier n'avait toutefois reporté que la conversion du dérivé éthoxylé **91** dans un rendement de 74 %.⁹⁶ Un rendement conforme de 70 % a été obtenu en appliquant cette méthode. Il a de plus été possible de démontrer que cette étape pouvait être effectuée de façon encore plus efficace à partir du dérivé méthoxy **92**, fournissant un rendement de 78 % de l'aldéhyde **93**, qui existe principalement sous sa forme énolique **94**. Les protocoles élaborés pour la formation de l'aldéhyde **93** à partir de l'acide de Meldrum **90** en passant par le dérivé méthoxyméthylidène **92** s'avèrent donc nettement plus avantageux puisque la cristallisation du produit **92** s'est montrée plus rapide et qu'un meilleur rendement fut obtenu pour l'étape d'hydrolyse.

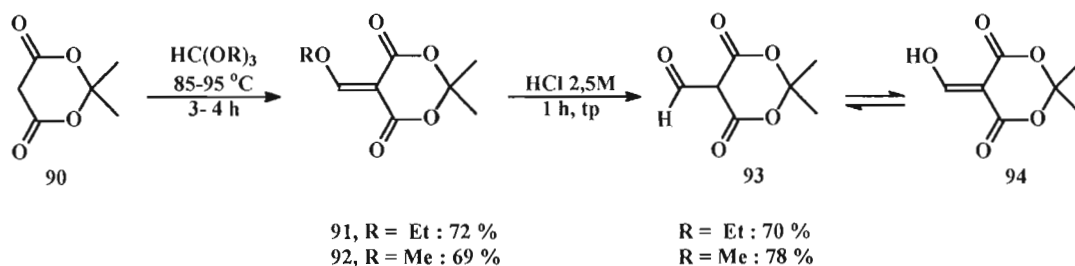


Figure 2.5 Préparation du formyle de l'acide de Meldrum.

La suite de la préparation de l'oxime **96** consiste en la formation du formylacétate de *t*-butyle **95** en chauffant l'aldéhyde **93** à reflux dans le benzène en présence de *t*-butanol selon la procédure publiée par Sato et Kaneko⁹⁷ (**figure 2.6**). Les principaux produits secondaires de cette réaction sont le dioxyde de carbone, qui se traduit par l'observation d'un dégagement gazeux, ainsi que l'acétone, facilement retirée par évaporation sous vide. Le résidu a donc pu être utilisé tel quel pour l'oximation à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxylamine hydrochlorée et de bicarbonate de

sodium selon la méthode de Ghabrial.⁹⁸ Malheureusement, le produit brut de la première étape s'est avéré insoluble en solution aqueuse et donc, la seconde étape n'a pu procéder convenablement. La préparation d'un système biphasique en ajoutant du dichlorométhane a permis de mettre le résidu en solution, mais seulement des traces du produit oximé ont pu être isolées après 24 heures d'agitation vigoureuses et une purification ardue étant donné les nombreux produits secondaires formés. L'utilisation d'un système à trois solvants impliquant du méthanol, tel qu'employé pour la désilylation à la **section 2.1.2**, aurait peut-être pu s'avérer efficace pour favoriser l'oximation. L'isolation du formylacétate de *t*-butyle **95** avant de passer à l'étape d'oximation aurait également pu être effectuée. Ceci qui aurait permis de déterminer un rendement pour la première étape et ainsi d'établir si celle-ci se déroulait adéquatement, malgré l'encombrement stérique important lors de l'attaque du *t*-butanol sur l'une des fonctions esters du cycle dioxane. Cette séquence aurait d'ailleurs pu être appliquée en employant du méthanol plutôt que du *t*-butanol, ce qui aurait fourni un dérivé oxime précurseur de l'oxyde de nitrile **81** portant la fonction ester méthylique (**figure 1.36**).

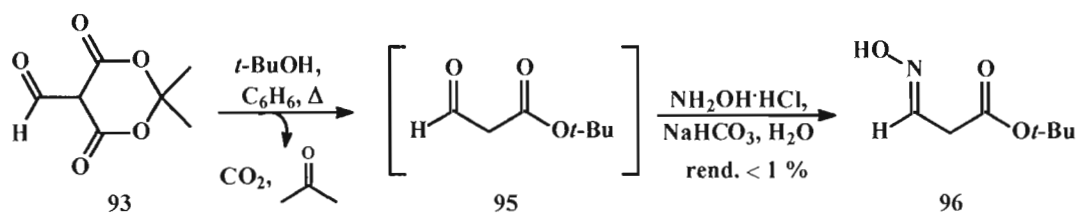


Figure 2.6 Tentative de formation et d'oximation du formylacétate de *t*-butyle **95**.

Néanmoins, cette stratégie de formation d'oximes en tant que de précurseurs de l'oxyde de nitrile **81** fut abandonnée et la préparation de composés nitroesters fut plutôt envisagée.

2.2.2 Tentatives de préparation du 3-nitropropanoate d'éthyle **101**

Suite aux complications rencontrées lors des essais de préparation de l'oxime du formylacétate de *tert*-butyle **96**, l'emploi d'un précurseur nitroester fut plutôt envisagé. Ce composé pourrait être activé *in situ* en l'oxyde de nitrile **81** par la méthode de Mukaiyama⁹¹ (figure 1.38) ou celle de Hassner⁹² (figure 1.39) pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La préparation du 3-nitropropanoate d'éthyle **101** (figure 2.8) fut donc tentée en employant une procédure récemment publiée par l'équipe de Hoberg.⁹⁹ Cette méthode implique une nitro-aldolisation de Henry sur le glyoxylate d'éthyle, suivie d'une déshydratation de la fonction alcool et d'une réduction de la double liaison (figures 2.7, 2.8).

La première étape de cette séquence consiste en la nitro-aldolisation de Henry du nitrométhane **98** sur le glyoxylate d'éthyle **97**, ce qui génère le nitroalcool **99** (figure 2.7). D'abord, le protocole de Hoberg fut directement appliqué en employant l'alumine neutre en tant que base.⁹⁹ L'utilisation d'alumine neutre implique un système réactionnel hétérogène et cette base peut facilement être retirée par simple filtration, ce qui est nettement avantageux. En effet, le parachèvement par traitement acide nécessaire lorsque des bases organiques sont employées est risqué puisqu'il peut entraîner une transformation de la fonction nitro en aldéhyde ou en dialkylacétal par la réaction de Nef.^{100,101} Cette procédure n'a toutefois fourni qu'un faible rendement de 44 % (entrée 1) et une optimisation des paramètres expérimentaux s'est donc avérée nécessaire (tableau 2.2).

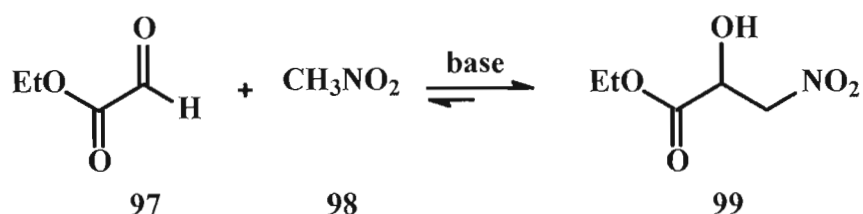


Figure 2.7 Formation du 2-hydroxy-3-nitropropanoate d'éthyle par réaction d'Henry.

Tableau 2.2 Tentatives d'optimisation de la nitro-aldolisation d'Henry entre le glyoxylate d'éthyle et le nitrométhane **98**.

Entrée	98 (éq)	Base	Conditions	Rend. (%)
1	4	Al ₂ O ₃ neutre	24 h, toluène, 20 °C	44
2	6	Al ₂ O ₃ neutre	4 jrs, toluène, 20 °C	49
3	6	Al ₂ O ₃ neutre	8 jrs, toluène, 20-80 °C	45
4	6	KF (0,05 éq)	<i>i</i> -PrOH, 13 jrs, 20 °C	42
5	2	EtONa (3 éq)	EtOH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h, 20 °C	0

L'augmentation du nombre d'équivalents de nitrométhane **98** ainsi que du temps et de la température de réaction n'ont cependant pas permis d'améliorer le rendement de façon notable (entrées 2 et 3). Il est à noter que le mélange a été porté à reflux léger et contrôlé pour l'entrée 3, le nitrométhane étant explosif s'il est trop chauffé. De plus, puisque l'alumine peut aussi agir comme agent déshydratant lorsque le mélange est chauffé à plus de 40 °C, les conditions employées à l'entrée 3 auraient pu mener à l'obtention directe du 3-nitroacrylate d'éthyle **100** (**figure 2.8**), généré *in situ* par la déshydratation du nitroalcool **99**.¹⁰⁰ Malheureusement, seuls le nitroalcool **99** ainsi que le glyoxylate d'éthyle **97** de départ ont été isolés pour cette réaction. L'emploi du fluorure de potassium en quantité catalytique a également été tenté selon le protocole reporté par Marrugo⁶⁵, sans toutefois fournir un meilleur rendement, même après 13 jours d'agitation (entrée 4). Enfin, aucune formation du nitroalcool **99** ne fut observée lors de l'utilisation de la base éthyoxys de sodium selon la procédure de Mosher¹⁰² (entrée 5). Ainsi, le meilleur rendement obtenu suite à cette optimisation n'est que de 49 % (entrée 2) et peut être expliqué par la réversibilité de ce type de réaction.¹⁰⁰ En effet, l'analyse du mélange réactionnel par CCM n'indiquait qu'une conversion partielle du glyoxylate d'éthyle pour les entrées 1 à 4. Néanmoins, la quantité isolée de nitroalcool **99** fut suffisante pour passer à la seconde étape de la procédure de Hoberg.

La seconde étape de préparation consiste en la formation du 3-nitroacrylate d'éthyle **100** par l'activation du groupement hydroxyle en un bon groupe partant (X) suivie d'une élimination *in situ* par une base (**figure 2.8**). L'application intégrale du protocole de Hoberg⁹⁹, qui passe par une mésylation de l'alcool en présence de diisopropyléthylamine, a permis d'observer une conversion complète du nitroalcool **99** de départ par CCM. Cependant, seul un rendement de 3 % du nitroalcène **100** fut isolé après purification, ce qui peut être du à une dégradation de ce composé instable sur la plaque chromatographique (entrée 1). De plus, cette procédure ne s'est pas montrée reproductible lorsqu'elle fut menée une seconde fois dans les mêmes conditions puisque seul un taux de conversion à l'échelle de traces fut observé par CCM. Une optimisation de cette étape s'est donc avérée nécessaire (**tableau 2.3**).

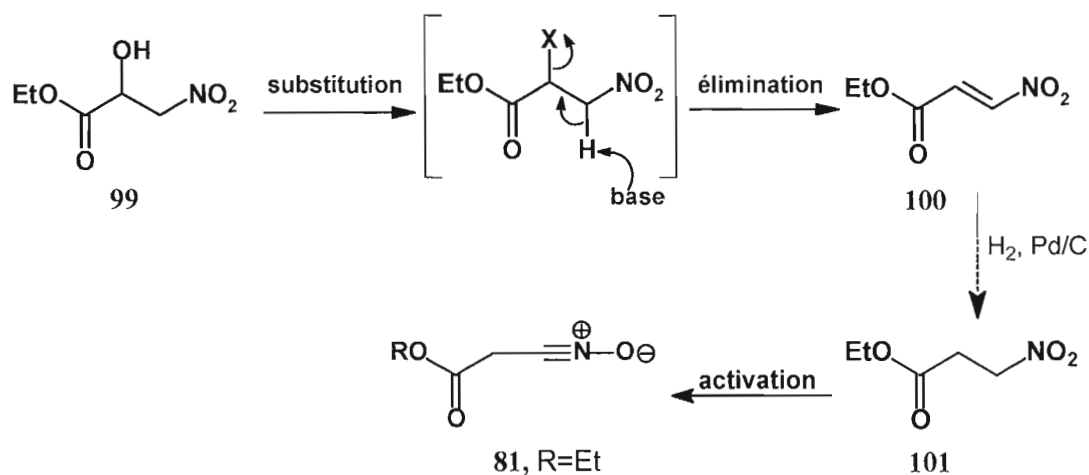


Figure 2.8 Formation du 3-nitroacrylate d'éthyle par déshydratation de l'alcool **99** et hydrogénation catalytique de la double liaison.

Tableau 2.3 Tentatives d'optimisation de l'étape de formation du 3-nitroacrylate d'éthyle **100**.

Entrée	X =	Réactifs (équ.)	Conditions	Rend. 100 (%)	Observations
1	OMs	MsCl (1.1) <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.2)	4 h, -70 à 20 °C, CH ₂ Cl ₂	3	Dégradation sur plaque de silice
2	OMs	MsCl (1.1) <i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.2)	24 h, 20 °C, CH ₂ Cl ₂	0	Récupération du matériel de départ
3	OMs	MsCl (1.1) Et ₃ N (2.2)	15 min, 0 °C, CH ₂ Cl ₂	0	Produit de polymérisation
4	Cl	PPh ₃ (1.7), Et ₃ N (0.1), CCl ₄ (solvant)	2 h, 75 °C	4	Produit de polymérisation
5	Br	1. PPh ₃ (2), CBr ₄ (1.6) 2. Et ₃ N	24 h, 20 °C, THF	0	Produit de polymérisation
6	⁺ OH ₂	TsOH (1.1)	8 h, 20 à 78 °C, EtOH 100%	0	Récupération du matériel de départ

Une augmentation du temps et de la température de réaction n'a cependant montré qu'un taux de conversion négligeable par CCM et seulement du produit de départ fut isolé après purification (entrée 2). En appliquant une adaptation du protocole de Murry¹⁰³, qui emploie plutôt la triéthylamine comme base, le produit de départ a complètement été consommé après seulement 15 minutes d'agitation. Toutefois, seul un produit gommant de couleur marron a été obtenu, certainement le résultat d'une réaction de polymérisation (entrée 3). La **figure 2.9** illustre le mécanisme proposé pour cette réaction indésirable, probablement due à la présence de la fonction ester.

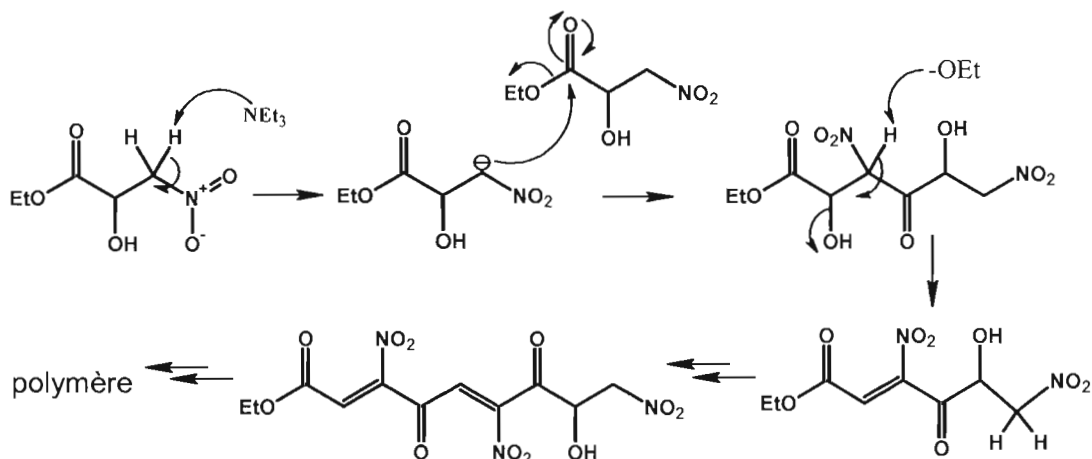


Figure 2.9 Mécanisme réactionnel proposé pour la polymérisation du nitroalcool **99**.

Par la suite, la substitution de la fonction alcool par des halogènes fut tentée selon le mécanisme d'Appel (**figure 2.10**).¹⁰⁴ Le protocole reporté par Barua¹⁰⁵ fut d'abord appliqué, mais seules des traces du nitroalcène **100** furent isolées, le produit de polymérisation ayant été principalement formé (entrée 4). Afin d'éviter le reflux du mélange réactionnel, la procédure de bromation de Gálvez¹⁰⁶ fut employée à température ambiante mais toujours sans succès (entrée 5). Suite aux nombreuses complications associées à la polymérisation du nitroalcool **99** en milieu basique, une déshydratation en milieu acide fut essayée mais aucune conversion du produit de départ ne fut observée (entrée 6).

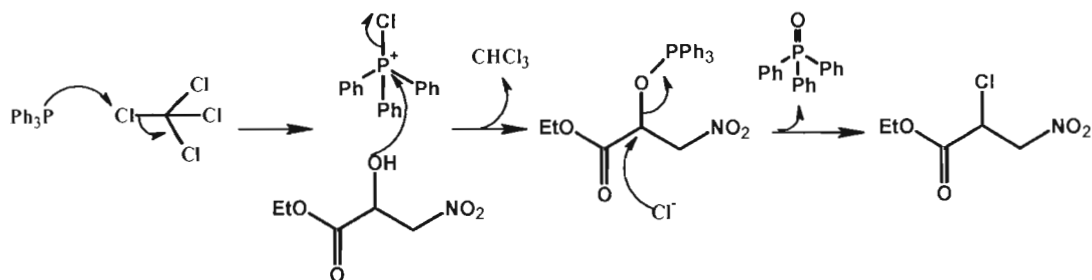


Figure 2.10 Mécanisme réactionnel de la réaction d'halogénéation d'Appel.

Enfin, une méthode de préparation du 3-nitroacrylate d'éthyle **100** en une seule séquence à été tentée en adaptant le protocole de Varma¹⁰⁷, qui implique une réaction d'Henry assistée par micro-ondes (MW) et qui procède du même coup en la déshydratation de l'alcool formé. L'activation par micro-onde s'avère fort intéressante puisqu'elle permet de réduire les temps de réaction à moins de 20 minutes et qu'elle ne nécessite pas la présence de solvants organiques ni d'excès importants de nitrométhane. Ainsi, la nitro-aldolisation d'Henry a été menée en présence d'une quantité catalytique d'acétate d'ammonium et le mélange fut soumis à 9 irradiations de 350 W de 2 minutes chacune en utilisant un appareil micro-onde de cuisson conventionnel (**figure 2.11**). Bien que de très bons rendements (80 à 92 %) aient été reportés lorsque cette procédure était appliquée à divers benzaldéhydes substitués¹⁰⁷, aucun signal caractéristique au nitroalcène **100** ne fut observé lors des analyses par RMN ¹H du produit résiduel de la présente réaction avec le glyoxylate d'éthyle.

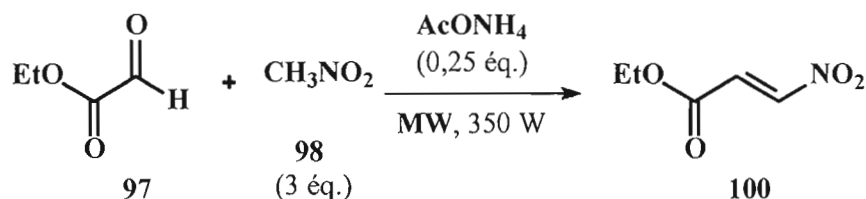


Figure 2.11 Tentative de formation du 3-nitroacrylate d'éthyle **100** en une seule étape par activation aux micro-ondes.

Étant donné les résultats peu encourageants obtenus lors des diverses tentatives de déshydratation du nitroalcool **99** et la quantité isolée nettement insuffisante du nitroalcène **100**, la dernière étape de la stratégie d'Hoberg⁹⁹ ne fut évidemment pas menée (**figure 2.8**).

D'autres alternatives auraient pu être tentées afin de préparer efficacement le 3-nitropropanoate d'éthyle **101**. D'abord, l'ajout de la base lors de la déshydratation du nitroalcool **99** pourrait être effectué en une seconde étape, après conversion complète de l'alcool en éther méthylique, ce qui éviterait sans doute la polymérisation. De plus, la méthylation de l'alcool pourrait être tentée directement dans le mélange réactionnel de la première étape de nitroaldolisation afin de pousser l'équilibre vers la formation du nitroalcool. Enfin, une déoxygénation de type Barton-McCombie¹⁰⁸ du nitroalcool **99** aurait pu permettre d'obtenir directement le 3-nitropropanoate d'éthyle **101** sans avoir à passer par la formation du nitroalcène **100**.

Néanmoins, cette méthode de préparation du 3-nitropropanoate d'éthyle **101** fut abandonnée et les efforts furent plutôt portés sur l'élaboration d'une procédure d'estérification de l'acide 3-nitropropanoïque, commercialement disponible. Ces résultats sont présentés à la section suivante.

2.2.3 Préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103**

La méthode de préparation du 3-nitropropanoate d'éthyle **101** de Hoberg⁹⁹ à partir du glyoxylate d'éthyle **97** s'étant avérée très peu efficace (**section 2.2.2**), une stratégie d'estérification de l'acide 3-nitropropanoïque **102** fut plutôt envisagée. Cette méthode n'avait pas été retenue au début de ce projet étant donné le coût beaucoup plus élevé de ce réactif comparativement au glyoxylate d'éthyle. Puisque la nature de la fonction ester obtenue repose sur le choix de l'alcool employé, c'est la préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103** qui fut d'abord visée (**figure 2.12**). Ce composé s'avère être un précurseur direct de l'oxyde de nitrile **81** portant une fonction OMe, ce qui facilitera ultérieurement l'analyse spectrale des intermédiaires de synthèse (**section 1.5.2**). De plus, le méthanol étant un alcool primaire non encombré, l'estérification pourra procéder plus rapidement puisque la vitesse de ce type de réaction est fortement influencée par les facteurs stériques des réactifs.¹⁰⁹

L'optimisation des conditions réactionnelles de cette étape de préparation est présentée au **tableau 2.4**.

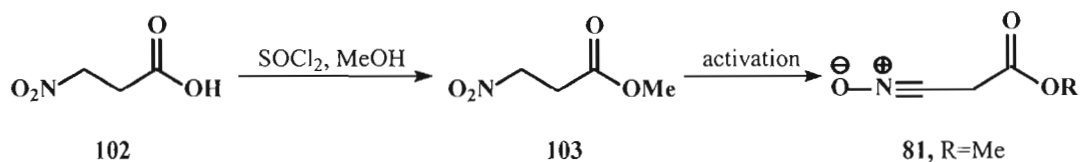


Figure 2.12 Préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103** par estérification de l'acide 3-nitropropanoïque **102**.

Tableau 2.4 Optimisation de l'estérification de l'acide 3-nitropropanoïque **102**

Entrée	Qté 102 (mg)	SOCl ₂ (éq.)	Conditions	Rend. 103
1	50	Solvant	1. SOCl ₂ , 79 °C, 17h 2. MeOH, Et ₃ N (1 éq.)	87 %
2	100	Solvant	1. SOCl ₂ , 79 °C, 16h 2. MeOH	88 %
3	50	0,3	MeOH, 65 °C, 4 h	92 %
4	300	0,2	MeOH, 65 °C, 2h 20 °C, 2h	95 %
5	500	0,1	MeOH, 65 °C, 2h	97 %
6	1000	0,1	MeOH, MW, 120 °C, 24 min.	97 %
7	50	2	<i>t</i> -BuOH, 83 °C, 3 jrs	traces ^a

^a Pour ce cas, le produit attendu est le 3-nitropropanoate de *tert*-butyle.

La première procédure utilisée impliquait d'abord la formation du chlorure de l'acide **102** en agitant 1 équivalent de ce dernier dans le chlorure de thionyle (SOCl_2) à reflux. Après évaporation du SOCl_2 , le chlorure d'acide résiduel fut mis en solution dans le méthanol absolu en présence de triéthylamine, qui fut ajoutée afin de neutraliser le HCl dégagé. Les chlorures d'acide étant des composés très réactifs, l'étape d'estérification procède très rapidement et dans ce cas-ci, un temps d'agitation de 30 minutes dans le méthanol fut amplement suffisant à l'obtention d'un rendement isolé de 87 % du 3-nitropropanoate de méthyle **103** (entrée 1). Il a par la suite été établi que la présence de triéthylamine était plus ou moins requise, un rendement similaire de 88 % ayant été obtenu lorsqu'elle ne fut pas ajoutée (entrée 2). Ces résultats, obtenus lorsque la séquence était menée sur une échelle de 50 à 100 mg, étaient très encourageants. Cependant, le chlorure de thionyle étant un composé toxique et lacrymogène, il s'avéra souhaitable d'élaborer une procédure nécessitant des quantités moins importantes de ce réactif pour la préparation à plus grande échelle du nitroester **103**.

Un protocole impliquant plutôt l'agitation du nitroacide **102** dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de SOCl_2 fut donc tenté. Dans cette procédure, la réaction du SOCl_2 avec le méthanol permet la génération *in situ* de HCl dans le milieu réactionnel et la réaction peut ainsi procéder selon une estérification de Fisher classique¹⁰⁹ directement sur l'acide, sans avoir à passer par la formation du chlorure d'alcanoyle. Ce protocole s'est avéré fort efficace, fournissant un rendement de 92 % lorsqu'il fut mené à partir de 50 mg du nitroacide **102** (entrée 3). De plus, la diminution de la quantité de SOCl_2 employée ainsi que du temps de réaction ont permis d'optimiser ce rendement jusqu'à 97 % sur une échelle de 500 mg de matériel de départ (entrées 4 et 5). En plus d'offrir de meilleurs rendements, cette méthode a fourni un produit 3-nitropropanoate de méthyle **103** d'apparence beaucoup plus claire que celui obtenu avec la première procédure impliquant l'intermédiaire chlorure d'alcanoyle.

Ce protocole d'estérification de Fisher s'est également montré efficace sous des conditions d'activation aux micro-ondes à l'aide d'un appareil InitiatorTM 2.0 de Biotage. La cellule réactionnelle de ce type d'appareil étant spécialement conçue pour résister à de fortes pressions, la réaction peut procéder en milieu très concentré et au-delà de la température d'ébullition du solvant, ce qui réduit nettement le temps de réaction nécessaire. L'emploi de cette technologie a ainsi permis de convertir 1000 mg du nitroacide **102** presque quantitativement (97%) en seulement 24 minutes (entrée 6). L'accès à ce type d'instrument de pointe est toutefois plutôt limité. Ainsi, la procédure de l'entrée 5, malgré qu'elle nécessite un temps réactionnel de 2 heures pour fournir le même rendement, demeure plus conviviale d'utilisation avec son montage à reflux conventionnel.

Suite aux excellents résultats obtenus par le protocole présenté à l'entrée 5, ce dernier fut tenté en employant cette fois-ci le *tert*-butanol afin de générer le 3-nitropropanoate de *tert*-butyle. Malheureusement, seulement des traces de ce nitroester furent observées par CCM, même après 3 jours d'agitation au reflux, et la majorité du nitroacide de départ **102** fut récupéré (entrée 7). Ceci peut être expliqué par la réaction très lente des alcools tertiaires avec les acides carboxyliques sous catalyse acide. Le HCl généré *in situ* est plutôt consommé pour la réaction de déshydratation de l'alcool, qui prend place plus rapidement.¹⁰⁹ Ainsi, il aurait pu être avantageux d'employer la première méthode et de former d'abord le chlorure d'acide, qui est beaucoup plus réactif face aux alcools tertiaires encombrés. Cette stratégie ne fut toutefois pas investiguée davantage, les résultats obtenus pour l'ester méthylique **103** s'étant montrés amplement satisfaisants pour la poursuite du projet.

Il va sans dire que la nouvelle méthode de préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103** élaborée dans le cadre de ce projet s'avère être très efficace puisque les quelques procédures de préparation rapportées dans la littérature pour ce nitroester offrent pour la plupart de faibles rendements et nécessitent l'usage de nombreux réactifs. Parmi les plus intéressantes figure tout de même celle de l'équipe de

Pereira¹¹⁰, qui est assez similaire à la nôtre. Cette stratégie consiste elle aussi en l'estérification de Fisher de l'acide 3-nitropropanoïque **102** mais en employant plutôt 0,5 équivalent d'acide sulfurique à reflux dans le méthanol. Cependant, la réaction doit être menée avec un montage Soxhlet muni de tamis moléculaire et une distillation à l'aide d'un appareil Kugelhor est requise pour purifier le produit brut obtenu. Ce protocole, qui offre notamment un rendement plus faible (73% vs 97%), est donc beaucoup moins pratique que le nôtre, qui ne requiert qu'une simple filtration sur colonne préparative en guise de purification. La méthode de Spur¹¹¹, initialement développée pour l'estérification sélective d'acides aliphatiques en présence d'acides aromatiques, s'avère également intéressante puisqu'elle fournit elle aussi un rendement quantitative du nitroester **103**. Cette procédure nécessite toutefois une quantité importante de réactifs (10 éq. de 2,2-diméthoxypropane) et un temps réactionnel nettement plus long (18 h vs 2 h).

Ainsi, l'étude d'optimisation présentée dans cette section a finalement permis d'établir un protocole permettant de préparer rapidement et efficacement un précurseur nitroester de l'oxyde de nitrile **81**. Cette procédure a aisément pu être menée à l'échelle du gramme sans nécessiter d'étape de purification par chromatographie et le produit 3-nitropropanoate de méthyle **103** résultant s'est avéré être assez stable pour permettre sa conservation durant des mois à température ambiante. Ayant maintenant en main une quantité appréciable d'un précurseur de l'oxyde de nitrile **81**, les études de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oléfine chirale **80a** ont enfin pu être menées et les résultats sont présentés à la **section 2.4**.

2.3 Études de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec le 4-nitrobutanoate de méthyle

Suite à l'abandon de la préparation de l'oxime **96** comme précurseur de l'oxyde de nitrile **81** (section 2.2.1), des études de la cycloaddition 1,3-dipolaire ont été menées en employant le précurseur 4-nitrobutanoate de méthyle **104** (figure 2.13), un homologue possédant un méthylène de plus que le 3-nitropropanoate de méthyle **103** (figure 2.12). Ce composé étant disponible en quantité suffisante dans nos laboratoires, ces études allaient permettre d'indiquer si la cycloaddition procédait adéquatement avec un dérivé nitroester comme précurseur et, par le fait même, si l'élaboration d'une méthode de préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103** était réellement pertinente.

2.3.1 Cycloaddition 1,3-dipolaire racémique avec le diéthylacétal d'acroléine **89**

Puisque l'oléfine **80a** était toujours en préparation, le premier essai fut tenté avec le diéthylacétal d'acroléine **89**, qui comporte un groupement acétal allylique similaire à celui de l'oléfine chirale **80a** (figure 2.3). Dans ce cas, aucune induction asymétrique n'est impliquée et le produit attendu est donc un mélange racémique de l'isoxazoline **107**. Cette réaction fut menée selon une adaptation du protocole de Mukaiyama⁹¹, qui emploie le phénylisocyanate **106** ainsi qu'une quantité catalytique de triéthylamine pour générer *in situ* l'oxyde de nitrile **105** à partir du nitroester **104** (figure 2.13). Les produits secondaires résultants de ce processus d'activation sont le dioxyde de carbone gazeux ainsi qu'un précipité diphénylurée (figure 1.38). Étant donné ses groupements aromatiques lipophiles, il demeure toutefois pratiquement impossible de faire précipiter complètement la diphénylurée, celle-ci étant légèrement soluble dans les solvants organiques ainsi que dans l'eau. Puisque sa solubilité n'est que partielle dans les solvants organiques, ce produit secondaire demeure également difficile à éliminer par chromatographie. Ces limitations pratiques peuvent donc expliquer le faible rendement isolé de 17 % obtenu pour l'isoxazoline **107**. En effet, une portion

considérable du produit brut de cette réaction fut accidentellement perdue à travers le long processus de filtration. De plus, après purification, une bonne partie du produit désiré s'est avéré être contaminée par la diphenylurée ainsi que par d'autres produits secondaires. Néanmoins, la quantité isolée de l'isoxazoline **107** fut nettement suffisante pour pouvoir procéder à la caractérisation complète du produit, qui est discutée à la section suivante. Cet essai a ainsi permis de démontrer que la cycloaddition 1,3-dipolaire était possible entre une oléfine portant un substituant acétal et un composé nitro portant une fonction ester au bout de sa chaîne aliphatique. Le protocole de cette réaction ne fut toutefois pas optimisé davantage, les études suivantes ayant pu être menées avec l'oléfine **80a**, munie de l'auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine (section 2.3.3).

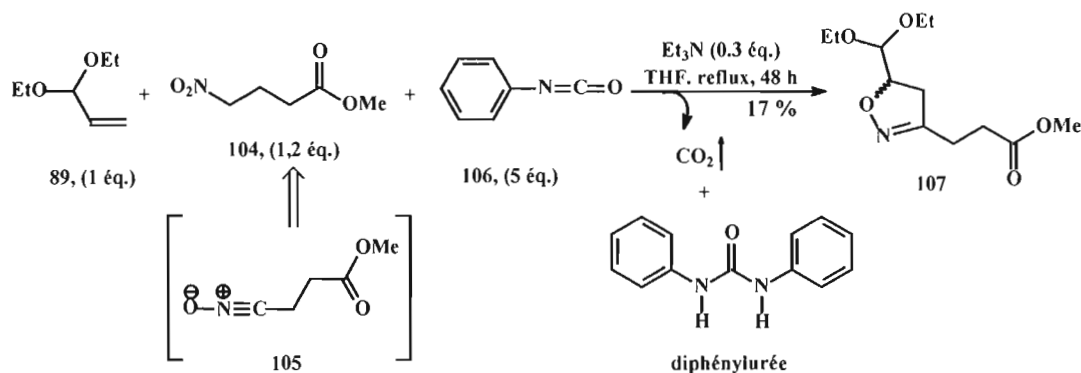


Figure 2.13 Cycloaddition 1,3-dipolaire racémique entre le diéthylacétal d'acroléine **89** et le 4-nitrobutanoate de méthyle **104**.

2.3.2 Caractérisation du 3-[5-(diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle **107**

La caractérisation complète de l'isoxazoline **107** est présentée à la **section 3.3.11**. La présence de l'anneau 2-isoxazoline peut être supportée par l'observation d'une bande d'élongation C=N dans le spectre infrarouge ainsi que par la présence d'un second signal caractéristique à un carbone quaternaire en RMN ^{13}C . De plus, le spectre RMN ^1H comporte les signaux caractéristiques aux protons diastéréomériques $\text{H}_{4'\alpha}$ et $\text{H}_{4'\beta}$ ainsi que le ddd correspondant au proton $\text{H}_{5'}$, qui se couple avec chacun des protons $\text{H}_{4'}$, ainsi qu'avec le proton H_1 (**figure 2.14**). Les déplacements chimiques et les constantes de couplage de ces quatre signaux sont également conformes à ceux reportés par Chiasson pour l'isoxazoline (*rac*)-**18** portant un groupement diméthylacétal (**figure 1.10**).¹⁵

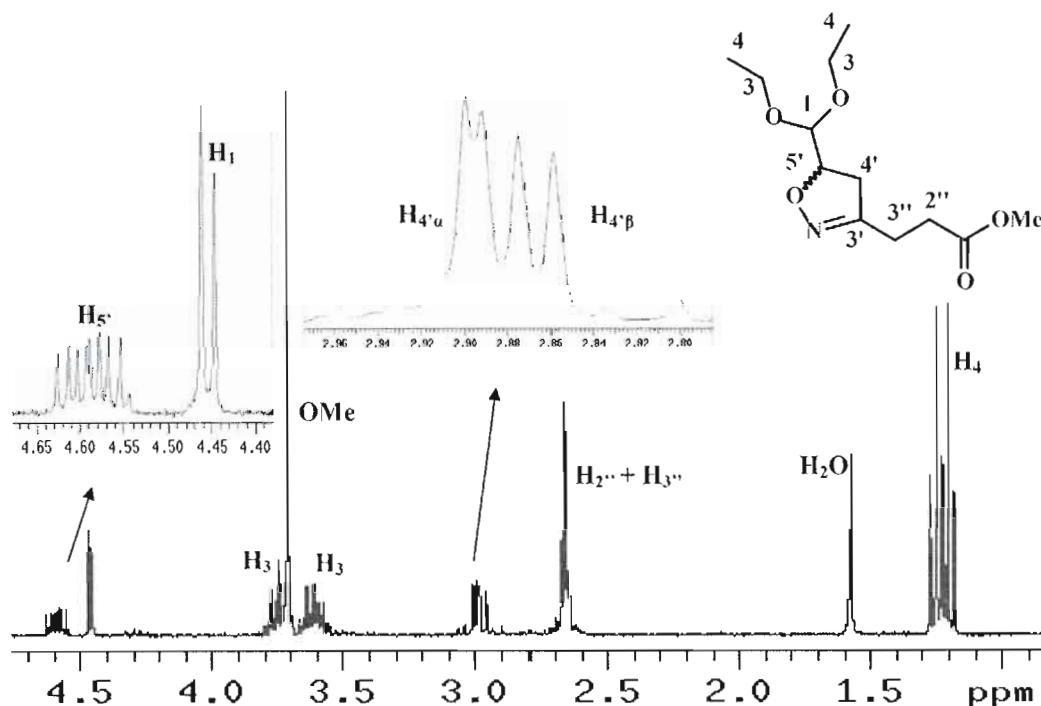


Figure 2.14 Spectre RMN ^1H du 3-[5-(diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle **107**.

La masse du composé **107** a du être confirmée par LCMS-TOF, l'ion moléculaire n'ayant pas été détecté par analyse GC-MS. En effet, le fragment le plus abondant retrouvé dans le spectre de masse résulte de la fragmentation du groupement diéthylacétal ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}^+$, $m/z=103$). Les deux autres fragments les plus abondants du spectre sont issus d'un réarrangement de McLafferty, suivi d'un dégagement de monoxyde de carbone, tel qu'illustré par le mécanisme proposé à la **figure 2.15**.

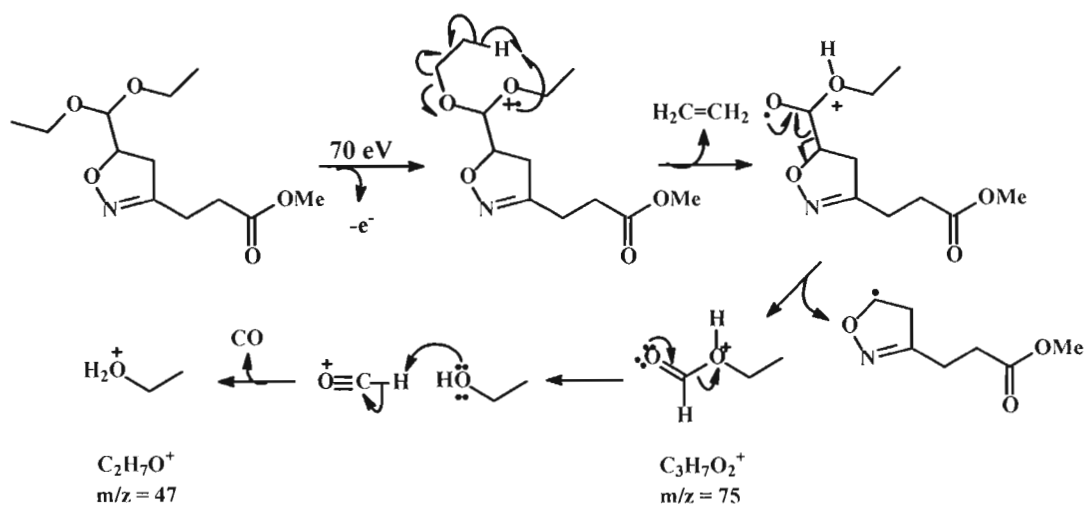


Figure 2.15 Mécanisme de formation des fragments $m/z = 75$ et $m/z = 47$ du spectre de masse de l'isoxazoline **107**.

La présence du cycle 2-isoxazoline dans la structure du produit **107** ayant ainsi été confirmée, des essais de cycloaddition ont par la suite été menés sur l'oléfine chirale **80a**, dont les résultats sont présentés à la section suivante.

2.3.3 Cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique avec l'oléfine **80a**

Suite aux résultats tout de même encourageants obtenus en condition racémiques avec le diéthylacétal d'acroléine, des essais de cycloaddition 1,3-dipolaire du 4-nitrobutanoate de méthyle **104** ont été menés en employant l'oléfine **80a** munie de son auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine comme dipolarophile. Tel que mentionné à la **section 1.4**, l'encombrement stérique généré par le groupement tosylé permet d'induire une diastéréosélectivité en favorisant l'attaque de la face *Re* moins encombrée de l'alcène (**figure 2.16**). L'épimère 5'*R* est donc majoritairement formé. Le **tableau 2.5** regroupe les résultats obtenus dans le cadre de cette étude. Il est à noter que la formation d'un seul régioisomère fut observée dans tous les cas, tel que prévu lors de l'emploi d'alcènes monosubstitués (**section 1.3.3**).

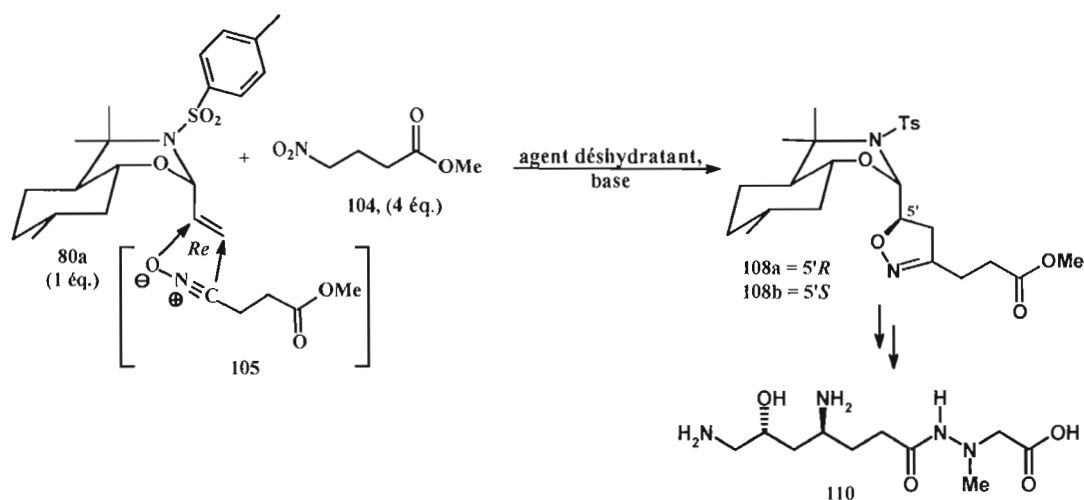


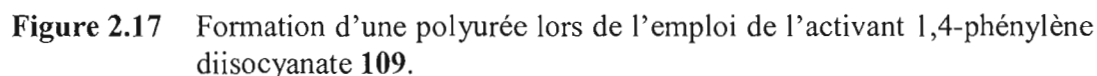
Figure 2.16 Cycloaddition asymétrique entre l'oléfine chirale **80a** et le 4-nitrobutanoate de méthyle **104**.

Tableau 2.5 Étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** et l'oléfine chirale **80a**.

Entrée	Agent activant, (éq.)	Base (éq.)	Conditions	Rend. isolé ^a	Ratio ^b (<i>R</i> : <i>S</i>) 108a : 108b
1	(BOC) ₂ O, (5)	DMAP (0.3)	11 jrs, 20-65 °C, THF	43 %	86:14
2 ^c	OCN-Ph-NCO 109 , (7)	Et ₃ N (0.6)	10 jrs, 20 °C, CH ₂ Cl ₂	40 %	88:12
3	OCN-Ph-NCO 109 , (7)	Chx ₂ NH (0.9)	7 jrs, 20 °C, CH ₂ Cl ₂	87 %	86:14

^a Rendement isolé du mélange épimérique de **108a** et **108b**.^b Ratio déterminé à partir du spectre RMN ¹H du produit brut.^c Formation d'une suspension blanchâtre après ajout de la base et avant ajout du nitroester **104**.

Étant donné les complications engendrées par la formation de la diphénylurée comme principal produit secondaire lorsque la méthode d'activation de Mukaiyama⁹¹ (**figure 1.38**) fut employée, le premier essai de cycloaddition 1,3-dipolaire fut mené en activant le nitroester **104** par la méthode de Hassner⁹² (**figure 1.39**). Le principal avantage de ce protocole est la formation de produits secondaires volatils, CO₂ et *t*-BuOH, qui peuvent facilement être retirés du produit brut de réaction par simple évaporation sous vide. Cette stratégie n'a toutefois fourni qu'un faible rendement de 43 % après 11 jours d'agitation, la conversion de l'oléfine **80a** s'étant avérée incomplète. Un ratio diastéréomérique de 86 :14 a été mesuré en faveur de l'épimère **108a**, de configuration 5'*R*, ce qui est tout de même appréciable compte tenu du fait que le mélange réactionnel avait été porté au reflux durant 6 heures (entrée 1). En effet, plus la réaction est menée à des températures élevées, plus la vitesse de réaction et la rotation de l'alcène augmentent, diminuant ainsi la discrimination faciale et par le fait même le ratio diastéréomérique. Les essais suivants ont donc été menés à température ambiante afin de favoriser l'induction asymétrique.



L'emploi de cette méthode n'a toutefois pas permis d'obtenir une conversion complète de l'oléfine **80a** lorsque la base triéthylamine fut utilisée, même après 10 jours d'agitation. Seul un rendement de 40 % fut isolé et aucune amélioration notable du ratio diastéréomérique ne fut évaluée (entrée 2). La formation d'un précipité dans le mélange réactionnel, qui provient habituellement de l'activation du composé nitro, avait néanmoins été observée dès l'ajout de la base et ce, avant même l'ajout du nitroester **104**. Cette précipitation prématurée fut d'abord attribuée à une hydrolyse partielle du 1,4-phénylène diisocyanate due à la présence de traces d'eau dans la triéthylamine employée. La base dicyclohexylamine, qui est plus lipophile et moins propice à trapper l'eau, fut donc utilisée pour l'essai suivant. Aucune précipitation ne fut observée lors de son ajout dans le mélange réactionnel et la conversion de

l'oléfine **80a** fut complétée en 7 jours d'agitation. Cette modification a permis d'isoler le mélange épimérique des produits 2-isoxazolines **108a** et **108b** dans un très bon rendement de 87 % sans affecter le ratio diastéréomérique (entrée 3). Ayant enfin déterminé des conditions favorisant un bon taux de conversion, ce ratio pourrait éventuellement être amélioré en effectuant la réaction à plus basse température. Ces résultats traduisent donc l'impact important du choix de la base employée sur l'évolution de la cycloaddition 1,3-dipolaire. Une brève étude du rôle de la base dans le processus d'activation employant le 1,4-phénylène diisocyanate a d'ailleurs été menée et est présentée à la **section 2.4.2**.

Bien que le ratio diastéréomérique n'ait pas été optimisé davantage dans le cadre de la présente étude, l'emploi d'un système d'éluant approprié a permis de séparer efficacement le mélange épimérique obtenu afin de procéder à la caractérisation complète de chacun des isomères **108a** et **108b**. Ces résultats sont présentés à la **section 2.5**. De plus, l'isoxazoline **108a** constitue un intermédiaire intéressant pour la synthèse totale de l'homologue **110** de la (+)-négamycine, qui comporte un carbone de plus que celle-ci (**figure 2.16**). Ce nouvel analogue pourrait être obtenu en appliquant la même stratégie de synthèse que celle envisagée pour ce projet (**figure 1.36**). Sachant que plusieurs analogues connus de la (+)-négamycine présentent des bioactivités intéressantes (**section 1.2.2**), l'homologue **110** pourrait éventuellement être évalué pour ses propriétés biologiques.

Ainsi, les résultats de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80a** et le nitroester **104** se sont avérés plutôt encourageants à élaborer une méthode de préparation d'un précurseur nitroester de l'oxyde de nitrile **81** pour la synthèse totale de la (+)-négamycine. Les tentatives de synthèse du 3-nitropropanoate d'éthyle **101** et l'optimisation de la préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103** ont déjà été présentées aux **sections 2.2.2** et **2.2.3**. La cycloaddition à partir du nitroester **103** et de l'oléfine **80a** a enfin pu être étudiée pour la synthèse de l'isoxazoline **82a**, précurseur de la (+)-négamycine, et les résultats sont présentés à la section suivante.

2.4 Étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oléfine chirale **80a** et le 3-nitropropanoate de méthyle **103** précurseur de l'oxyde de nitrile **81**

2.4.1 Optimisation de la synthèse asymétrique de la 2-isoxazoline **82a** précurseur de la (+)-négamycine

Les résultats plutôt encourageants obtenus lors des essais de cycloaddition avec l'homologue 4-nitrobutanoate de méthyle **104** (section 2.3.3) ainsi que l'élaboration d'une méthode de préparation efficace du 3-nitropropanoate de méthyle **103** (section 2.2.3) ont finalement permis de procéder en la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80a** et l'oxyde de nitrile **81** (figure 2.18). Le produit majoritaire attendu pour cette réaction est l'isoxazoline **82a** de configuration absolue 5'*R* et précurseur direct dans la synthèse totale de la (+)-négamycine **24** proposée pour ce projet (figure 1.36).

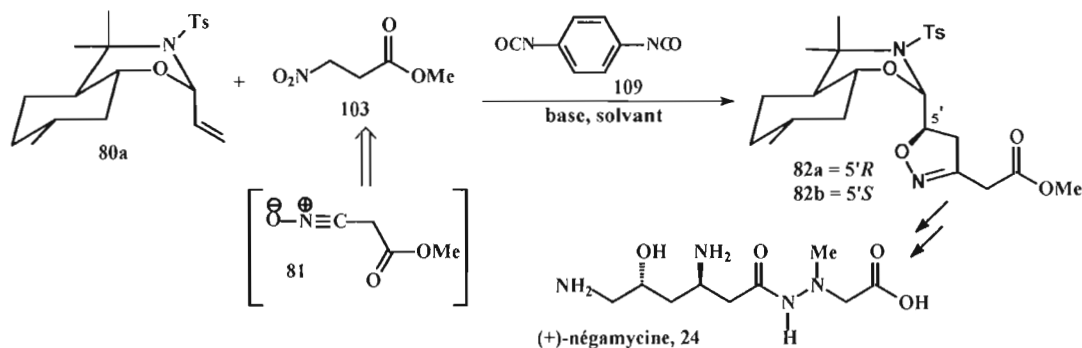


Figure 2.18 Cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine chirale **80a** et le 3-nitropropanoate de méthyle **103**.

D'abord, la réaction fut tentée en employant la méthode d'activation de Hassner⁹⁰, mais aucune conversion ne fut observée, même après un reflux de 20 heures à 110 °C dans le toluène. La méthode d'activation de Kurth¹¹² impliquant l'agent déshydratant 1,4-phénylène diisocyanate **109** (figure 2.17) fut donc retenue. Les résultats

d'optimisation des conditions réactionnelles de la cycloaddition sont présentés au **tableau 2.6**. Puisque l'étude fut menée à petite échelle (50 mg), les produits de réaction ne furent pas isolés dans la majorité des cas et des taux de conversion furent plutôt évalués par RMN ^1H . Les ratios diastéréomériques **82a :82b** ont toutefois du être déterminés par la RMN ^{13}C puisque les signaux clés des deux épimères présentaient un recouvrement en RMN ^1H . Ces ratios ont seulement pu être évalués lorsque de bons taux de conversion furent obtenus, le bruit de fond dans le spectre du produit brut étant autrement trop important.

Les premières tentatives furent menées en employant la base triéthylamine et en portant la réaction à reflux dans le dichlorométhane ou le THF (entrées 1 et 2). Une dizaine d'autres essais furent également menés dans ces conditions en modifiant le nombre d'équivalents de nitroester **103**, du diisocyanate **109** et de la base ainsi qu'en employant le phénylisocyanate et le *p*-chlorophénylisocyanate comme agents activants. Les résultats ne figurent toutefois pas au **tableau 1.6** puisqu'aucune conversion ne fut observée pour chacun de ces essais. Ainsi, le meilleur taux de conversion obtenu n'était que de 12 % (entrée 2).

Suite aux résultats des études de l'interaction de diverses bases avec le 1,4-phénylène diisocyanate **109** (**section 2.4.2**), les bases dicyclohexylamine et diisopropylamine furent retenues et des essais furent tentés avec celles-ci (entrées 3 et 4). Bien qu'aucune conversion ne fût observée en employant la base dicyclohexylamine, qui avait pourtant fourni un bon rendement de l'homologue **108** lors des études précédentes (**section 2.3.3**), un taux de conversion notable de 41 % fut enfin obtenu avec la diisopropylamine. Il est à noter que pour ce cas, une fuite de CH_2Cl_2 eut lieu dans le montage à reflux et le mélange réactionnel se retrouva involontairement presque à sec durant 2 jours. Ce résultat, quelque peu surprenant compte tenu des conditions de surchauffe plutôt drastiques, indiqua tout de même qu'une forte concentration du mélange réactionnel ainsi qu'une température de réaction plus élevée permettait d'améliorer considérablement le taux de conversion de la

Tableau 2.6 Optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 3-nitropropanoate de méthyle **103** et l'oléfine chirale **80a**.

Entrée	103 (éq.)	109 (éq.)	Base (éq.)	Solvant	Temps	Temp. (°C)	% Conv. ^a	Ratio ^b 82a : 82b (5'R:5'S)
1	2	5	Et ₃ N (0.3)	CH ₂ Cl ₂	8 jrs	40	0	---
2	4	2	Et ₃ N (0.5)	THF	3 jrs	65	12	---
3	4	9	Chx ₂ NH (2)	CH ₂ Cl ₂	17 jrs	20-40	0	---
4	4	9	<i>i</i> Pr ₂ NH (2)	(CH ₂ Cl ₂) ^c	12 jrs	20-(>40) ^c	41	76:24
5 ^d	4	12	<i>i</i> Pr ₂ NH (4)	CH ₂ Cl ₂	23 h	40	6	---
6 ^d	4	12	<i>i</i> Pr ₂ NH (3)	CHCl ₃	23 h	60	19	---
7 ^d	4	9	<i>i</i> Pr ₂ NH (3)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20 h	83	54	75:25
8 ^d	5	9	<i>i</i> Pr ₂ NH (3)	1,4-dioxane	15 h	100	92	77:23
9 ^d	4	9	<i>i</i> Pr ₂ NH (2)	CHCl ₂ CH ₂ Cl	11 h	113	>95	76:24
10 ^d	5	9	<i>i</i> Pr ₂ NH (2)	toluène	5 h	110	>95	80:20
11 ^d	2	4	<i>i</i> Pr ₂ NH (1)	toluène	12 h	110	59	---
12 ^d	3	4	---	toluène	15 h	110	81	78:22
13 ^d	5	9	---	toluène	5 h	110	85	79:21

^a Taux de conversion déterminé à partir du spectre RMN ¹H du produit brut.

^b Ratio déterminé à partir du spectre RMN ¹³C du produit brut.

^c Concentration et surchauffe involontaire du mélange réactionnel durant 2 jours.

^d Réactions menées à microéchelle.

cycloaddition. Avant cet essai, la réaction n'avait pas été menée à plus de 65 °C afin de favoriser l'obtention d'un bon ratio diastéréomérique, qui a tendance à chuter à plus haute température. L'obtention d'un ratio tout de même acceptable de 76 :24 en faveur de l'épimère **82a** s'avéra néanmoins assez encourageante pour poursuivre l'optimisation en augmentant la température réactionnelle.

À partir de l'entrée 5, les réactions furent menées dans des microfioles coniques afin de concentrer le mélange réactionnel dans des volumes de 1 à 2 mL de solvant. De plus, l'emploi d'un micromontage à reflux est généralement moins propice aux fuites. Ainsi, le mélange fut porté à reflux dans une gamme de solvants organiques possédant divers points d'ébullition (entrées 5 à 10). Une augmentation du taux de conversion ainsi qu'une diminution du temps de réaction furent ainsi observées avec l'augmentation de la température réactionnelle. L'emploi du 1,1,2-trichloroéthane et du toluène a mené dans les deux cas à une conversion complète de l'oléfine **80a**, mais un meilleur ratio diastéréomérique fut obtenu lorsque la réaction procédait dans le toluène et le temps de réaction nécessaire fut réduit de moitié (entrées 9 et 10). Ces résultats indiquent donc que l'évolution de la cycloaddition n'est pas seulement régie par l'effet de la température, mais que la nature du solvant employé peut également avoir un impact notable sur la vitesse de réaction. Le ratio diastéréomérique de 80 :20 obtenu en faveur de l'épimère **82a** est plutôt conforme aux ratios reportés par Branchaud⁸⁴ pour des oxydes de nitrile portant des groupements électroattracteurs (**tableau 1.2**) et peut être expliqué par les facteurs électroniques mentionnés précédemment (**section 1.4**).

L'essai suivant fut également mené dans le toluène, mais en diminuant de moitié le nombre d'équivalents des réactifs. Toutefois, un plus faible taux de conversion de 59 % fut obtenu en 12 heures d'agitation (entrée 11). Les résultats reportés aux entrées 12 et 13 proviennent d'essais menés sans l'emploi d'aucune base dans le cadre de l'étude présentée à la **section 2.4.2** et seront discutés dans cette section. Ces essais n'ont toutefois pas fourni une conversion complète de l'oléfine **80a**. Les conditions

réactionnelles présentées à l'entrée 10 demeurent donc optimales et se sont de plus avérées reproductibles au niveau du taux de conversion et du ratio obtenus lorsqu'elles furent réemployées.

Une procédure d'isolation de l'isoxazoline **82a** a par la suite été élaborée. Après filtration du mélange réactionnel afin de retirer la polyurée générée par l'hydrolyse du 1,4-phénylène diisocyanate (**figure 2.17**), deux méthodes de purification peuvent être employées. Le mélange peut être directement purifié par chromatographie ou être préalablement lavé avec une solution saturée en Na_2CO_3 , afin de former et retirer le sel du nitroester **103** en excès. Le lavage en solution basique est plutôt recommandé lorsque la réaction est menée à plus grande échelle puisque le nitroester **103** laisse une traînée sur la silice pouvant contaminer le produit désiré lors de la chromatographie. Il a été démontré que le produit 2-isoxazoline ne passait pas dans la phase aqueuse lors de ces lavages. Un rendement isolé quelque peu faible de 62 % (50 % de **82a** et 12 % de **82b**) fut toutefois obtenu par cette méthode d'isolation, ce qui peut être dû aux pertes associées aux nombreux transferts du mélange. La purification directe par chromatographie radiale a quant à elle permis de fournir un rendement isolé de 78 % (62 % de **82a** et 16 % de **82b**), ce qui est très respectable compte tenu du fait que la réaction fut menée à petite échelle. Le nouveau système d'éluant tertiaire (hexanes : CHCl_3 : CH_3CN , 4 : 15 : 1) développé pour séparer les épimères **82a** et **82b** s'est également avéré efficace pour la séparation des analogues **108a** et **108b** (**section 2.3.3**) et pourrait éventuellement être employé pour séparer d'autres dérivés 2-isoxazoline portant l'auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine.

En résumé, ces travaux d'optimisation ont permis d'établir une procédure efficace et reproductible pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine chirale **80a** et le 3-nitropropanoate de méthyle **103**. Le temps de réaction a pu être réduit à 5 heures d'agitation en augmentant la température et un rendement de 78 % du mélange épimérique **82a** et **82b** a pu être isolé et séparé pour fournir 62 % de l'isoxazoline **82a** précurseur de la (+)-négamycine.

2.4.2 Étude du rôle de la base dans le mécanisme d'activation des nitroesters 103 et 104 avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109

Suite à l'observation, lors des essais de cycloaddition, de la formation instantanée d'un précipité dès l'ajout de la triéthylamine et avant même que le 4-nitrobutanoate de méthyle 104 ne soit ajouté (section 2.3.3), des tests qualitatifs de l'interaction de diverses bases avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109 furent menés. Pour chaque cas, du diisocyanate 109 fut dissous dans le dichlorométhane puis une petite quantité de base fut ajoutée à la solution. Les observations effectuées sont reportées au **tableau 2.7**.

Tableau 2.7 Tests qualitatifs de l'interaction de diverses bases avec le 1,4-phénylène diisocyanate 109 dans le dichlorométhane.

Entrée	Base	Observations
1	<i>t</i> -BuNH ₂	Formation rapide d'un précipité blanc.
2	aniline	Formation rapide d'un précipité blanc.
3	pipéridine	Formation rapide d'une suspension blanche et opaque.
4	Et ₂ NH	Formation rapide d'une suspension blanche et opaque.
5	Ph ₂ NH	La solution demeure claire et limpide.
6	Chx ₂ NH	La solution demeure claire et limpide.
7	<i>i</i> Pr ₂ NH	La solution demeure claire et limpide.
8	Et ₃ N	Formation rapide d'une suspension blanche et opaque.
9	DIPEA	Formation rapide d'une suspension blanche et opaque.
10	H ₂ O	Formation très lente d'une suspension blanche.

La formation rapide d'un précipité fut observée avec les amines primaires *tert*-butylamine et aniline et une suspension blanche fut obtenue avec les amines secondaires pipéridine et diéthylamine (entrées 1 à 4), traduisant ainsi le caractère nucléophile de ces bases, qui s'additionnent sur les fonctions isocyanates. L'emploi de ces bases est donc déconseillé pour l'activation des nitroesters.

La formation rapide d'une suspension fut également observée lors de l'ajout des bases tertiaires triéthylamine et diisopropyléthylamine, ce qui s'avéra quelque peu étonnant, ces bases étant plutôt encombrées pour pouvoir s'additionner aisément sur les groupements isocyanates (entrées 8 et 9). L'explication voulant que les bases employées aient été contaminées avec des traces d'eau pouvant hydrolyser le 1,4-phénylène diisocyanate a été rejetée suite au test mené avec de l'eau, qui a aussi présenté la formation d'une suspension, mais de manière très lente et sur plusieurs jours (entrée 10). La formation d'une diurée fut tout de même envisagée selon le mécanisme proposé à la **figure 2.19**. Puisqu'il s'agit de deux bases comportant un substituant éthyle, ce mécanisme d'addition pourrait être favorisé par le dégagement d'éthylène gazeux.

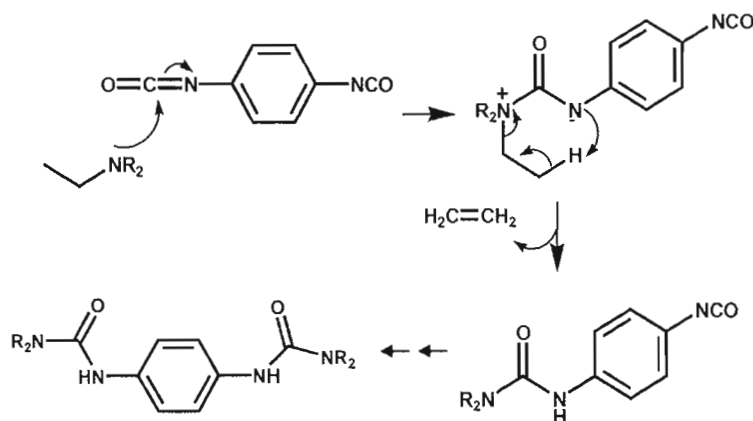


Figure 2.19 Mécanisme proposé pour la formation de diurées par l'addition de bases tertiaires éthylamines sur le 1,4-phénylène diisocyanate.

Cette théorie fut toutefois abandonnée suite aux tentatives de caractérisation par RMN ^1H du précipité formé, qui s'est avéré être complètement insoluble dans tous les solvants deutérés conventionnels (CD_3OD , CDCl_3 , DMSO-d_6 , acétone- d_6 , D_2O), indiquant qu'il s'agissait certainement d'un produit de polymérisation (**figure 2.20**).

Bien que sa nature demeure inconnue, la formation de ce précipité traduit tout de même l'existence d'une réaction préliminaire du 1,4-phénylène diisocyanate avec ces bases tertiaires, qui s'en trouvent par la suite moins disponibles pour procéder en l'activation du nitroester dans les réactions de cycloaddition. Cette réaction secondaire peut d'ailleurs expliquer le faible rendement de 40 % obtenu lorsque la base triéthylamine fut employée pour la cycloaddition avec le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** (entrée 2, **tableau 2.5**).

Aucune précipitation ne fut observée lors des tests menés avec les bases secondaires diphénylamine, dicyclohexylamine et diisopropylamine (entrées 5, 6 et 7), ce qui laissa d'abord supposer qu'elles ne réagissaient pas avec le 1,4-phénylène diisocyanate et qu'elles pouvaient aisément être employées pour la cycloaddition. L'emploi de la diphénylamine ne fut toutefois pas retenu étant donné que sa plus faible basicité, due à la délocalisation des électrons dans les groupements aromatiques, pouvait ralentir le processus d'activation du nitroester. Les bases dicyclohexylamine et diisopropylamine ont quant à elles permis d'améliorer considérablement les rendements de cycloaddition lorsqu'elles furent employées (**tableaux 2.5 et 2.6**). La formation d'un précipité fut cependant observée lorsque ces bases furent soumises à un test similaire dans le diéthyléther et des études menées par RMN ^1H démontrèrent la formation instantanée et quantitative des diurées **111** et **112** (**figure 2.20**). Ces diurées étant solubles dans le dichlorométhane et le toluène, la réaction de la dicyclohexylamine et de la diisopropylamine avec le 1,4-phénylène diisocyanate a pu s'avérer être réversible suite à une agitation prolongée du mélange réactionnel ou lorsque celui-ci fut chauffé.¹¹³ Ceci expliquerait donc l'obtention de

bons taux de conversion avec ces bases malgré la présence de cette réaction secondaire.

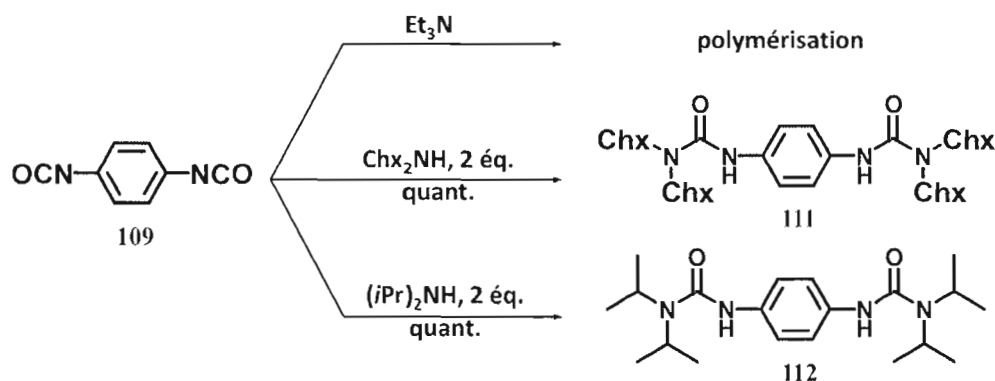


Figure 2.20 Réaction de la triéthylamine, de la dicyclohexylamine et de la diisopropylamine avec le 1,4-phénylène diisocyanate **109**.

La démonstration de la réaction prématurée de la diisopropylamine avec le 1,4-phénylène diisocyanate porta à s'interroger sur la nécessité d'employer une base pour activer le nitroester, puisque celle-ci s'avère être moins disponible pour la déprotonation. Des essais de cycloaddition ont donc été menés en l'absence de base dans le toluène à reflux (entrées 12 et 13, **tableau 2.6**). De bons taux de conversion (81 et 85 %) furent étonnamment obtenus et le ratio diastéréomérique s'en trouva peu affecté par rapport aux essais menés en présence de diisopropylamine (entrée 10). Toutefois, l'oléfine **80a** n'ayant pas réagit s'était isomérisée en l'isomère chaise-chaise **80b** dans une proportion de 30 %. L'isomérisation de l'oléfine **80a** doit absolument être évitée lors des cycloadditions 1,3-dipolaires, l'induction asymétrique pouvant s'en trouver nettement diminuée puisque l'isomère **80b** induit majoritairement une configuration 5'S.⁸⁴ Ainsi, bien que l'emploi de la diisopropylamine ne semble pas s'avérer essentiel pour l'activation du nitroester en oxyde de nitrile, sa présence dans le mélange réactionnel permet du moins la neutralisation des traces d'acides responsables de l'isomérisation de l'oléfine **80a**.

2.5 Caractérisation et détermination de la configuration absolue au centre C5' des 2-isoxazolines 108a, 108b, 82a et 82b.

La caractérisation complète des produits 2-isoxazolines **108a**, **108b**, **82a** et **82b** est présentée aux **sections 3.3.12 et 3.3.13**. Toutes les analyses RMN furent menées sur un appareil Varian-Inova à une fréquence de 600 MHz pour le proton et de 150 MHz pour le carbone 13. L'emploi de cet appareil a fourni une excellente sensibilité et résolution des signaux, permettant ainsi une observation claire et net d'effets nOe clés de faible intensité (1%) pour l'attribution de la configuration absolue. Les analyses nOe menées sur cet appareil ont également permis d'attribuer adéquatement les signaux des protons diastéréomériques H_{4'α} et H_{4'β} dans les spectres RMN ¹H, le signal associé au proton H_{4'α} étant celui présentant l'effet nOe le plus important avec le proton H_{5'} et le signal du proton H_{4'β}, avec le proton H₂. Cette section présente donc un sommaire des analyses RMN ayant permis d'établir la configuration absolue au centre C5' des composés 2-isoxazolines synthétisés dans le cadre de ce projet.

2.5.1 Caractérisation du (-)-3-[(5*R*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle 108a

L'analyse par RMN ¹H du produit majoritaire **108a** de la cycloaddition employant le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** a fourni un spectre plutôt similaire du point de vue des déplacements chimiques et des constantes de couplage à celui reporté par Branchaud⁸⁴ pour l'analogue (5'*R*)-3'-méthyl **113a** (**figure 2.21**). Les signaux caractéristiques des protons H_{4'α}, H_{4'β} et H_{5'} de l'anneau 2-isoxazoline apparaissent respectivement à 3,11 ppm, 3,28 ppm et 5,08 ppm tandis que les signaux des protons H_{8a} et H₂ de l'auxiliaire octahydrobenzoxazine apparaissent à 3,48 et 5,31 ppm. Le singulet à 3,69 ppm ainsi que le multiplet s'étendant de 2,64 à 2,70 ppm ont pu être attribués aux protons CH₃, H_{2''} et H_{3''} du substituant alkylester en C3'.

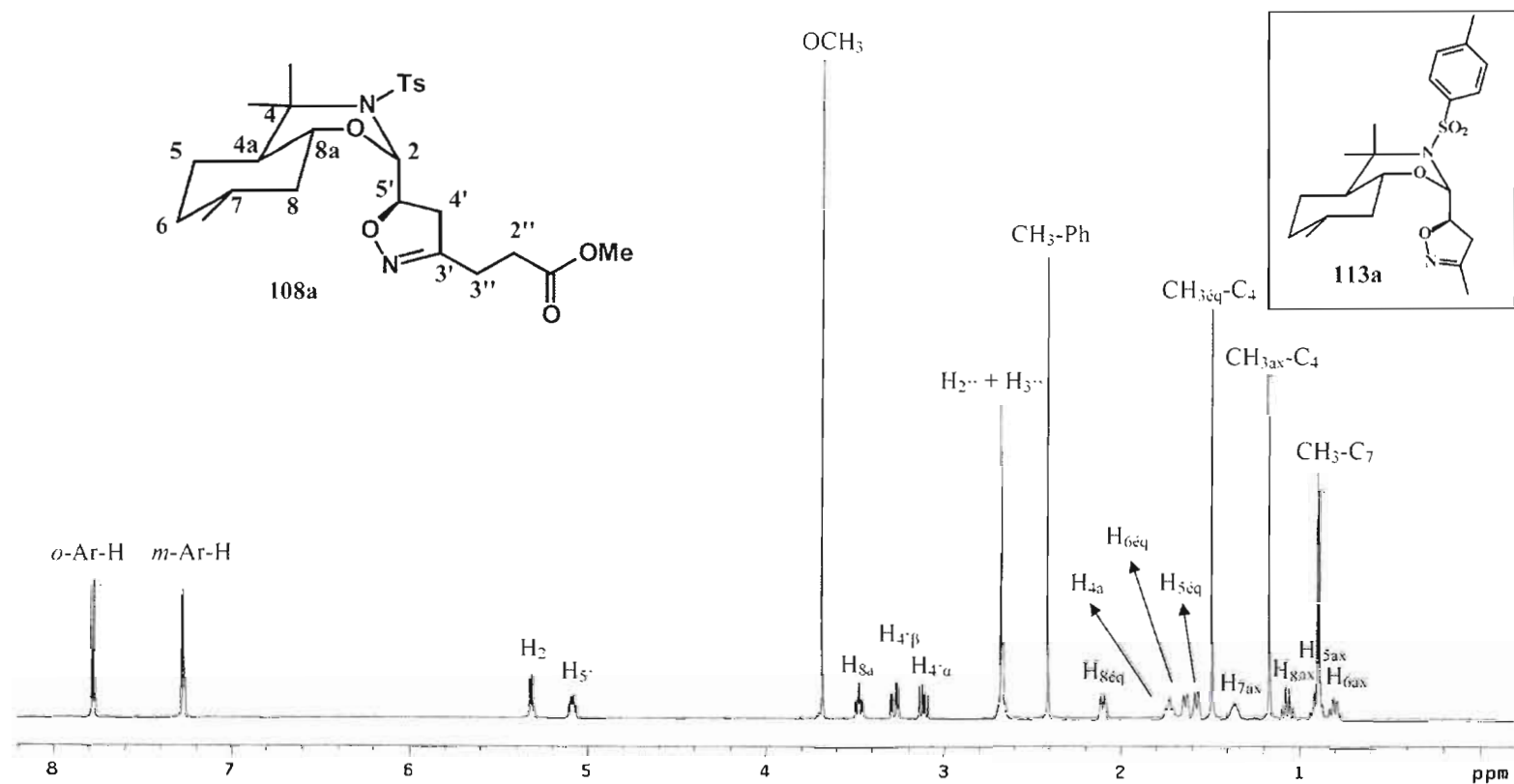


Figure 2.21 Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (-)-3-[(5*R*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*] [1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle **108a** et structure de l'analogue **113a** de Branchaud.

La **figure 2.22** présente un sommaire des nOe observés lors de l'irradiation des protons H_2 , $H_{5'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$ de l'isoxazoline **108a**. L'augmentation des signaux associés aux protons H_{8a} , $CH_{3ax}-C_4$ et $o\text{-Ts-H}$ lors de l'irradiation du proton H_2 ainsi que l'effet nOe important entre le proton $H_{5'}$ et H_{4a} supporte la conformation chaise-demichaise de l'octahydrobenzoxazine. L'absence d'effet nOe entre le proton H_2 et $H_{5'}$ ainsi que la mesure d'une constante de couplage de 7,9 Hz, qui correspond à un angle dièdre d'environ 145° selon la courbe de Karplus, supporte un arrangement spatial presque'anti de ces deux protons (**figure 2.23**). En plus de l'effet nOe avec le proton H_{4a} , l'irradiation du proton $H_{5'}$ a montré une augmentation du signal du proton H_{8ax} et un effet nOe fut également observé entre les protons $H_{5'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$ lors de l'irradiation de ce dernier. Ces résultats indiquent donc que le proton $H_{5'}$ pointe définitivement vers l'intérieur de l'auxiliaire octahydrobenzoxazine. Ainsi, l'augmentation des signaux associés aux protons H_4 lors de l'irradiation du proton $CH_{3\text{éq}}-C_4$ ne peut que supporter un emplacement spatial du méthylène vers l'arrière de la molécule, ce qui fixe la configuration absolue *R* au centre $C5'$.

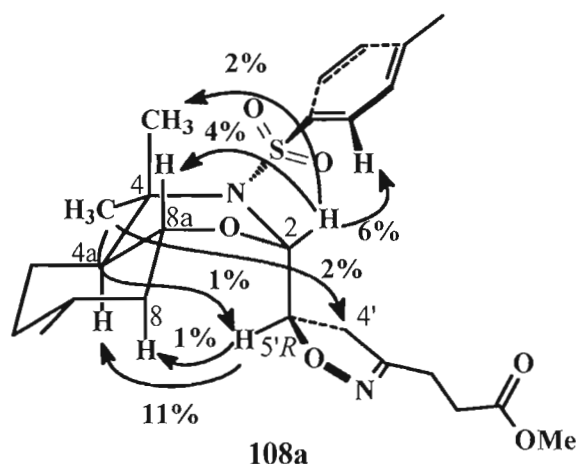


Figure 2.22 Sommaire des résultats nOe pour l'isoxazoline **108a** lors de l'irradiation des protons H_2 , $H_{5'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$.

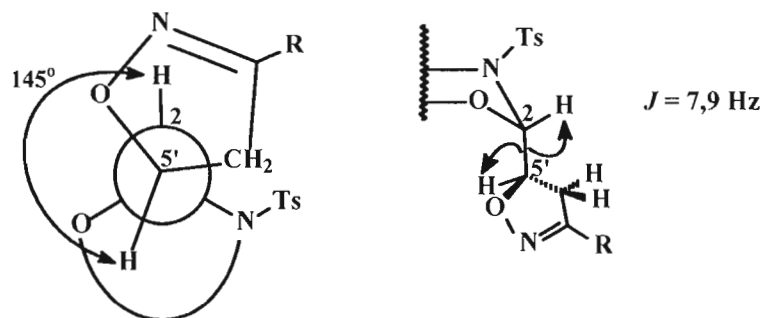


Figure 2.23 Projection de Newman des carbones C_{5'}-C₂ démontrant la relation presque anti entre les protons H₂ et H_{5'} pour l'isoxazoline **108a**.

2.5.2 Caractérisation du (+)-3-[(5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle **108b**

Le spectre RMN ¹H obtenu pour le cycloadduit minoritaire **108b** résultant de la cycloaddition employant le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** s'est également avéré conforme à celui de l'épimère minoritaire **113b** de l'analogue 3'-méthylé reporté par Branchaud⁸⁴ (**figure 2.24**). Les déplacements chimiques observés pour les signaux associés aux protons H_{4'α}, H_{4'β}, H_{8a}, H₂, OCH₃, H_{2''} et H_{3''} sont plutôt similaires à ceux obtenus pour l'épimère majoritaire **108a**. Le signal du proton H_{5'} est toutefois nettement plus déblindé que dans l'isomère **108a**, passant de 5,08 ppm à 5,22 ppm. C'est d'ailleurs grâce à cette séparation des signaux associés au proton H_{5'} de chacun des deux épimères **108a** et **108b** que des ratios diastéréomériques ont pu être évalués à partir du spectre RMN ¹H du produit brut de la cycloaddition.

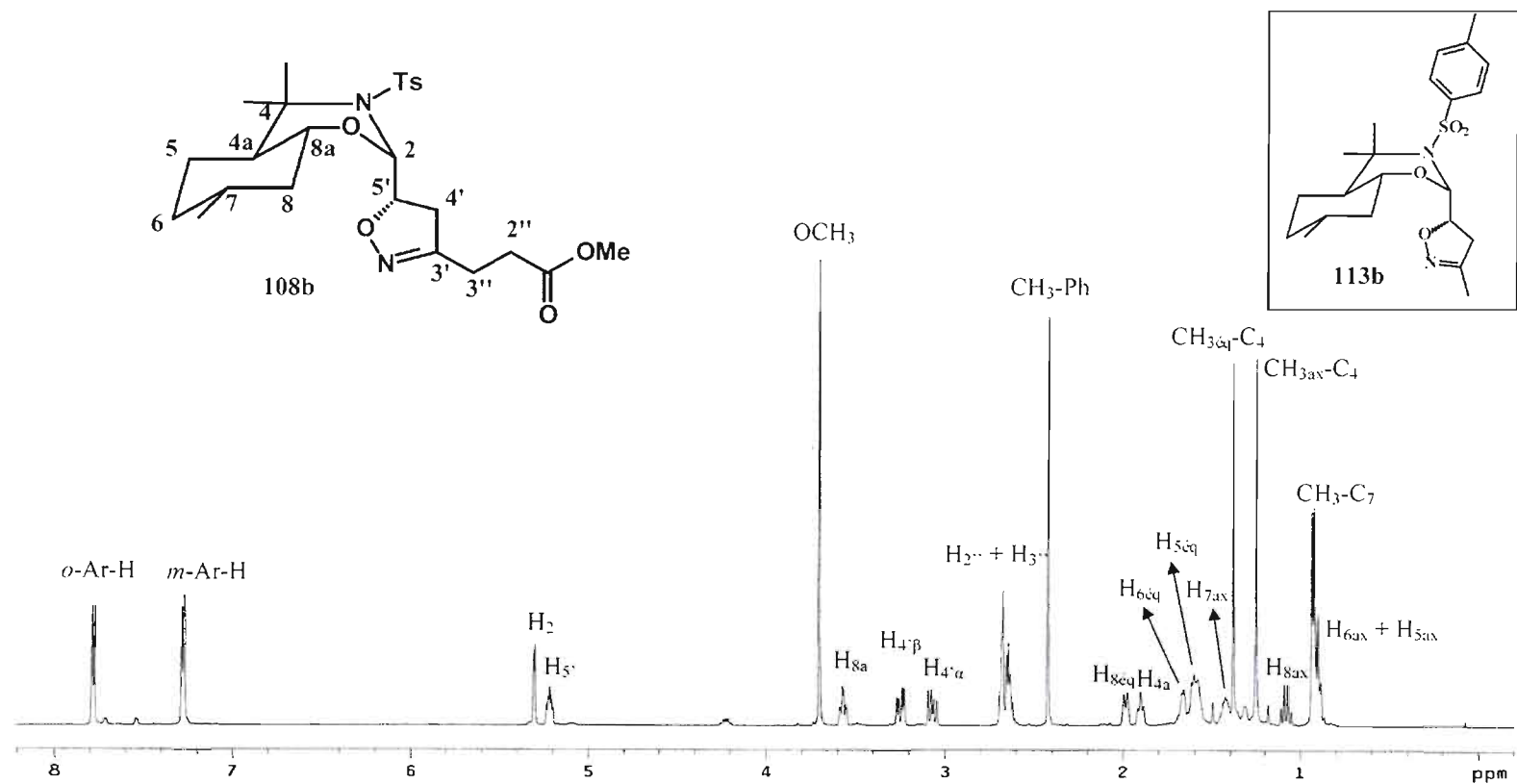


Figure 2.24 Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (+)-3- $\{$ (5*S*)- $[($ 2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl $\}$ propanoate de méthyle **108b** et structure de l'analogue **113b** de Branchaud.

La **figure 2.25** présente un sommaire des nOe observés lors de l'irradiation des protons H_2 , $H_{5'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$. La conformation chaise-demichaise de l'octahydrobenzoxazine fut une fois de plus confirmée par l'observation d'une augmentation des signaux associés aux protons H_{8a} , $CH_{3ax}-C_4$ et $o\text{-Ts-H}$ lors de l'irradiation du proton H_2 . L'effet nOe entre les protons $H_{5'}$ et H_{4a} s'est toutefois avéré être deux fois plus faible que dans le cas de l'épimère **108a**, traduisant un éloignement spatial de ces deux protons. Une constante de couplage de 4,4 Hz fut d'ailleurs mesurée pour les protons $H_{5'}$ et H_2 , ce qui correspond à un angle dièdre de 120° selon la courbe de Karplus et supporte une conformation en moyenne éclipsée, résultant sans doute de l'oscillation entre les deux formes décalées adjacentes (figure **2.26**). L'observation d'effet nOe du proton $H_{5'}$ avec les protons $CH_{3\text{éq}}-C_4$ et H_{4a} indique que ce dernier pointe vers l'intérieur de l'auxiliaire octahydrobenzoxazine. De plus, l'absence d'effet nOe entre les protons $H_{4'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$ supporte un positionnement du groupe méthylène $C4'$ vers l'avant de la molécule, ce qui concorde avec une configuration absolue *S* au centre $C5'$.

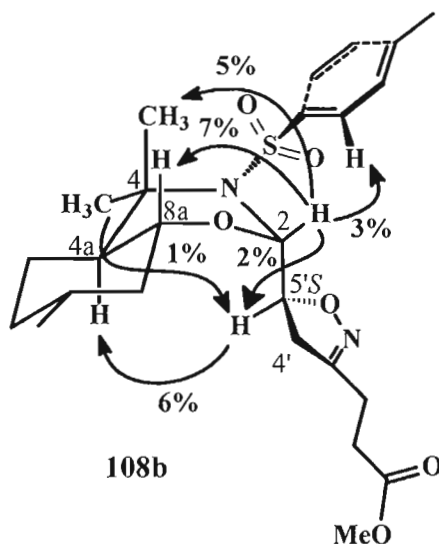


Figure 2.25 Sommaire des résultats nOe pour l'isoxazoline **108b** lors de l'irradiation des protons H_2 , $H_{5'}$ et $CH_{3\text{éq}}-C_4$.

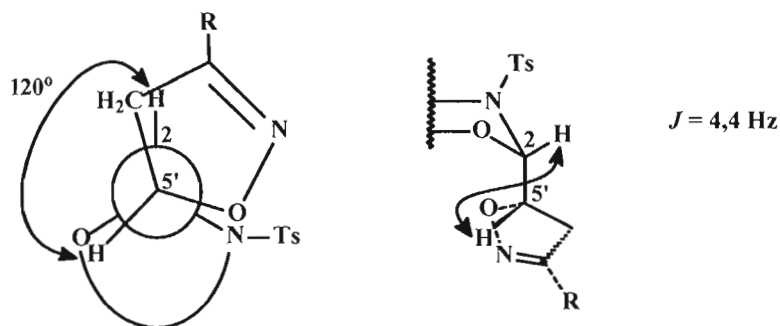


Figure 2.26 Projection de Newman des carbones $C_{5'}$ - C_2 démontrant une conformation moyenne éclipsée pour l'isoxazoline **108b**.

Ces études ont donc permis de confirmer la configuration absolue au centre $C_{5'}$ des deux épimères de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80a** et l'oxyde de nitrile **105** (**figure 2.16**), confirmant ainsi la formation majoritaire de l'épimère $5'R$. Les résultats ayant été obtenus sont conformes à ceux reportés par Lacoste et Branchaud.^{80,84}

2.5.3 Caractérisation des isomères (- et +)-2- $\{(5R$ et $5S)\}[(2S, 4aS, 7R, 8aR)$ -4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle **82a** et **82b**

Les spectres RMN 1H en $CDCl_3$ des composés 2-isoxazoline **82a** et **82b** se sont avérés être assez similaires aux spectres de leurs homologues respectifs **108a** et **108b** en ce qui a trait aux signaux des protons de l'auxiliaire octahydrobenzoxazine. Les signaux associés aux protons $H_{4'\alpha}$, $H_{4'\beta}$ et $H_{5'}$ de l'anneau 2-isoxazoline se sont toutefois montrés plus déblindés d'environ 0,1 ppm, traduisant ainsi un effet électronique engendré par la diminution de la chaîne alkyle et le rapprochement de la fonction ester du substituant en $C_{3'}$. Les protons diastéréotopiques $H_{2''}$ du méthylène du substituant ont généré deux doublets distincts à 3.46 et 3.50 ppm. Le spectre du produit majoritaire **82a** est présenté à la **figure 2.27**.

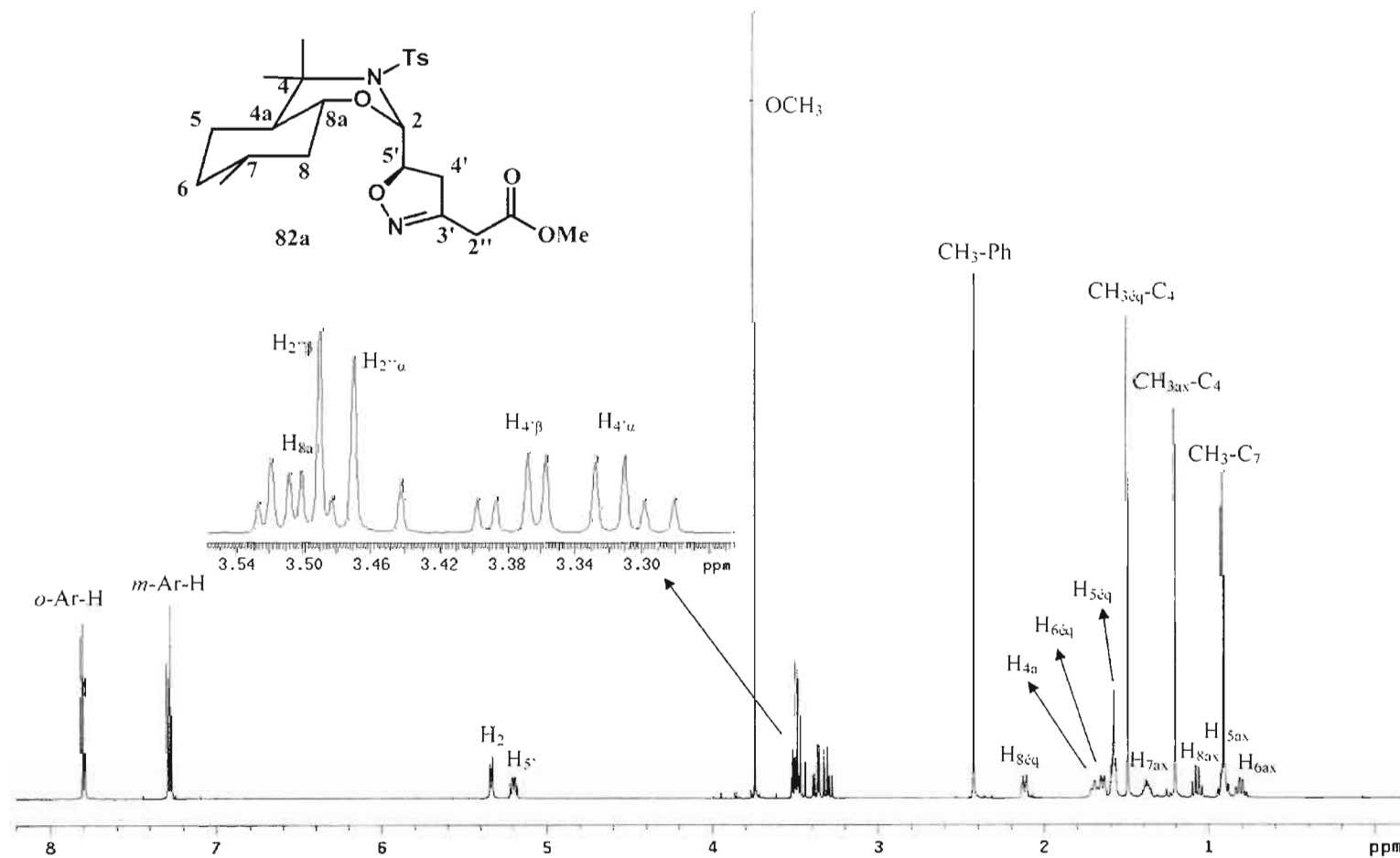


Figure 2.27 Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (-)-2-[(5*R*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]acétate de méthyle **82a**.

Puisqu'il y avait une trop forte proximité des signaux associés aux protons $H_{5'}$ et H_2 dans le spectre RMN 1H de l'isomère **82b**, une seconde analyse a été menée en acétonitrile deutéré (**figure 2.28**) afin de mieux séparer ces signaux et pouvoir les irradier individuellement lors des analyses nOe. L'emploi de ce solvant a non seulement permis de séparer efficacement les signaux des protons $H_{5'}$ et H_2 mais a également eu un impact notable sur la constante de couplage entre ces deux protons. En effet, en passant du chloroforme à l'acétonitrile, la constante de couplage a augmentée de 4,4 Hz à 8,4 Hz, ce qui indique une variation dans la conformation qu'emprunte l'anneau 2-isoxazoline par rapport à l'auxiliaire chiral (**figures 2.23 et 2.26**). Dans cette nouvelle conformation, les protons $H_{2''}$ se comportent comme s'ils étaient équivalents, générant un singulet comme signal plutôt qu'un système AB. L'état de transition de la cycloaddition 1,3-dipolaire étant assez similaire à la structure du produit final, cet effet de solvant pourrait être exploité pour d'éventuelles études d'optimisation.

Les résultats sommaires des analyses nOe des deux isomères **82a** et **82b** sont présentés à la **figure 2.29**. Dans les deux cas, une constante de couplage d'environ 8 Hz a permis d'établir une conformation quasi-anti des protons H_2 et $H_{5'}$ (**figure 2.23**). L'irradiation du proton $H_{5'}$ a généré les mêmes effets nOe avec les protons H_{4a} et H_{8ax} pour les deux diastéréoisomères, permettant ainsi d'établir son orientation vers l'intérieur de l'auxiliaire octahydrobenzoxazine, dont la conformation chaise-demichaise a d'ailleurs pu être confirmée par l'irradiation du proton H_2 . Pour l'isomère majoritaire **82a**, l'observation de signaux nOe entre les protons CH_{3eq} -C4 et $H_{4'}$ ainsi qu'entre les protons $H_{4'\beta}$ et *o*-Ts-H permet de fixer l'orientation du méthylène C4' vers l'arrière de la molécule, ce qui correspond à une configuration absolue *R* au centre C5'. La configuration 5'*S* de l'isomère minoritaire **82b** peut quant à elle être confirmée par l'effet nOe observé entre le proton H_{8ax} et les protons du méthylène C4'.

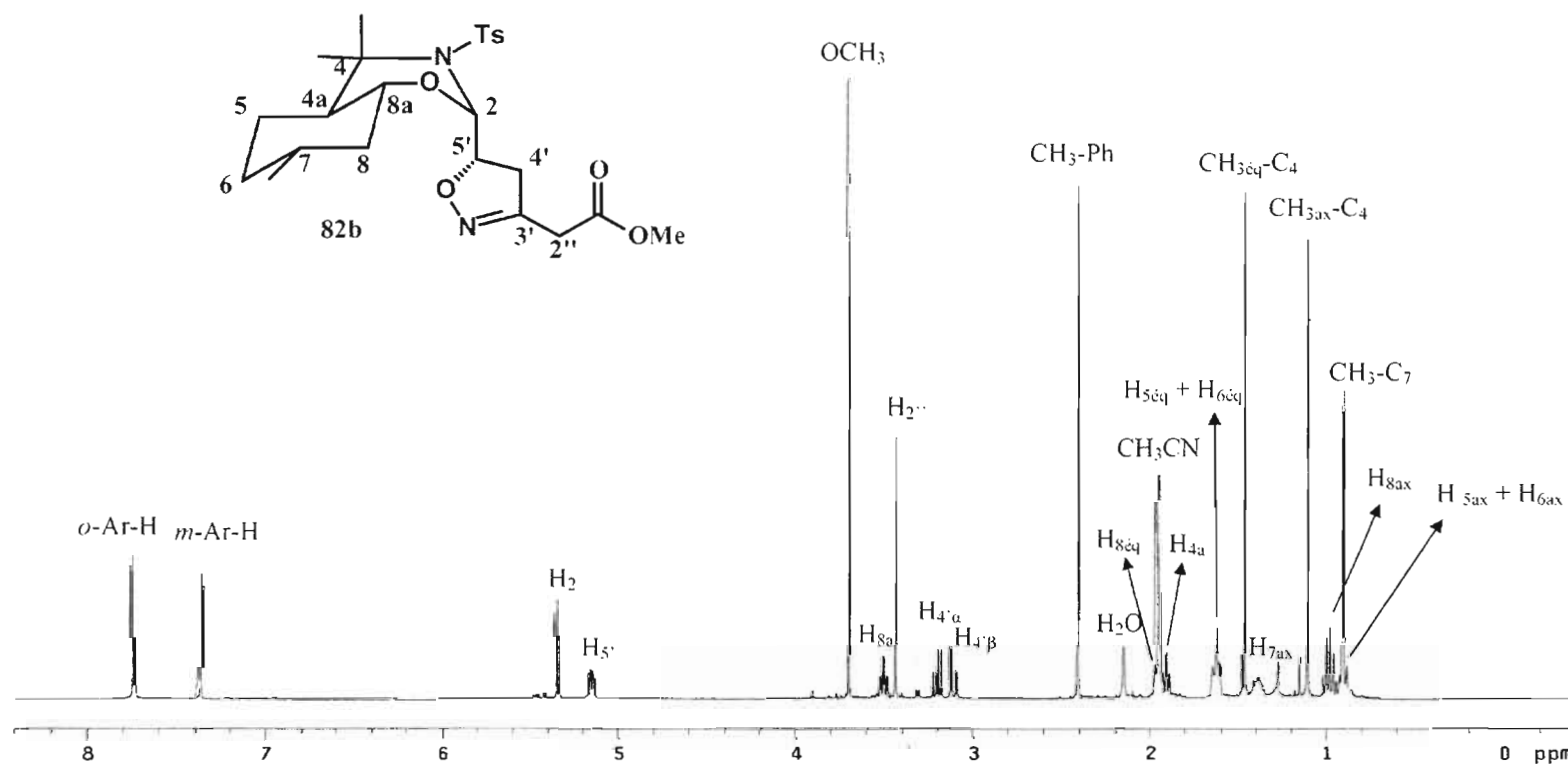


Figure 2.28 Spectre RMN ^1H de l'isoxazoline (+)-2-[(5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]acétate de méthyle **82b** (CD_3CN).

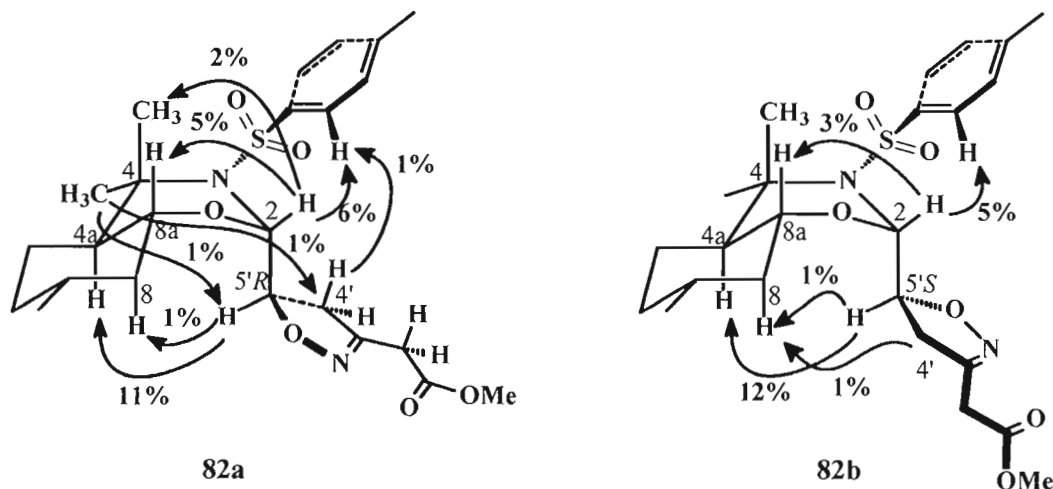


Figure 2.29 Sommaire des résultats nOe pour les isoxazolines **82a** et **82b** lors de l'irradiation des protons H_2 , $H_{5'}$ et CH_{3eq} - C_4 .

Ces résultats permettent donc de confirmer que l'oléfine **80a** induit majoritairement une configuration absolue *R* au centre $C_{5'}$ de l'isoxazoline **82a** lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'oxyde de nitrile **81**. Ce nouveau centre stéréogénique possède ainsi la bonne configuration absolue pour devenir le centre C_5 de la (+)-négamycine.

Les quatre composés isoxazolines traités dans cette section ont présenté des valeurs de pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$) s'inscrivant dans la tendance observée pour divers couples d'épimères en $C_{5'}$ d'isoxazolines générées à partir de l'oléfine chirale **80a**.^{15,84} En effet, un pouvoir de rotation optique d'une valeur négative fut généralement obtenu pour les épimères $5'R$ tandis qu'une valeur positive fut mesurée pour la plupart des épimères $5'S$. Dans le cas présent, les isoxazolines **108a** et **108b** ont présenté des pouvoirs rotatoires respectifs de $-95,8^\circ$ et de $+58,6^\circ$ tandis que les épimères **82a** et **82b** ont fourni des valeurs de $-117,2^\circ$ et de $+50,8^\circ$.

2.6 Travaux futurs

Ayant maintenant en main une méthode de préparation efficace de la 2-isoxazoline **82a**, les travaux futurs consisteraient à cliver et récupérer quantitativement l'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78** selon le protocole de transacétalysation développé par Chiasson¹⁵ pour lequel aucune racémisation en C5' n'avait été observée. La synthèse totale asymétrique de la (+)-négamycine pourra ensuite être poursuivie selon la stratégie proposée à la **figure 1.36**. Une étude de la réaction d'ouverture de l'anneau 2-isoxazoline devra être menée afin d'établir et d'optimiser l'induction asymétrique générée lors de cette étape-clé générant le second centre chiral C3. Selon le protocole employé, la (+)-négamycine **24** ou la (-)-3-épi-négamycine **58** pourra être obtenue majoritairement.

Cette stratégie pourrait éventuellement être employée pour la synthèse de nouveaux analogues de la (+)-négamycine, différents au niveau de la longueur de la chaîne aliphatique, en modifiant simplement l'oxyde de nitrile employé. L'oxyde de nitrile **105** généré à partir du 4-nitrobutanoate de méthyle **104** constitue d'ailleurs un exemple de précurseur d'un nouvel analogue de la (+)-négamycine (**110**, **figure 2.16**). Une alkylation de l'anneau 2-isoxazoline en position C4' permettrait également de générer de nouveaux analogues potentiellement bioactifs de la (+)-négamycine possédant un troisième centre chiral en position C4 (**figure 2.30**).

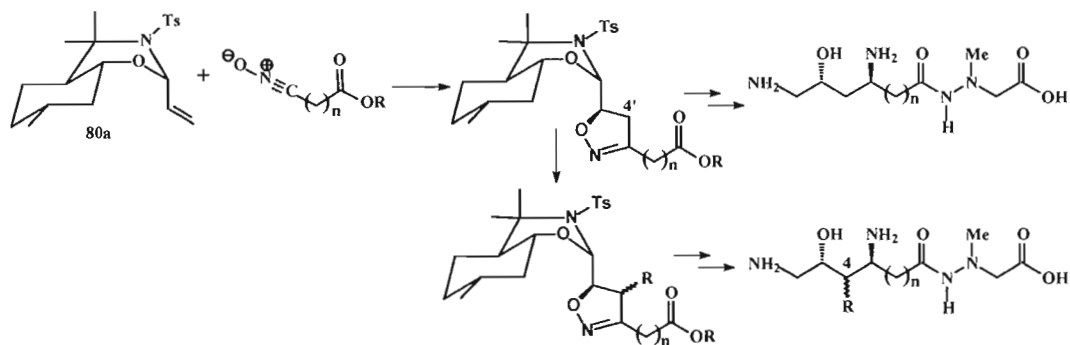


Figure 2.30 Préparations d'analogues de la (+)-négamycine par allongement de la chaîne alkyle et par ajout d'un substituant au centre C4.

CONCLUSION

L'auxiliaire chiral (-)-8-*N*-benzylaminomenthol **77** a pu être préparé à partir de la (+)-pulégone puis converti presque quantitativement (91 %) en l'auxiliaire chiral plus efficace (-)-8-*N*-tosylaminomenthol **78**. Un protocole reproductible pour l'étape de condensation de ce dernier avec le diéthylacétal d'acroléine a été élaboré afin de fournir sélectivement l'oléfine chirale **80a** de conformation chaise-bateau dans un rendement de 55 %.

Des essais de cycloaddition 1,3-dipolaire furent ensuite menés avec le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** et l'oléfine **80a**. Les résultats obtenus furent assez encourageants pour tenter d'élaborer une méthode de préparation du 3-nitropropanoate de méthyle **103**, précurseur de l'oxyde de nitrile **81**. Une procédure rapide et efficace d'estérification de l'acide 3-nitropropanoïque **102** fournissant presque quantitativement le nitroester **103** fut donc développée.

L'étude de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oléfine **80a** et le nitroester **103** a pu enfin être menée. Les paramètres tels que la nature de la base, la nature du solvant, la température et la concentration du mélange réactionnel ont pu être optimisés jusqu'à l'obtention d'une conversion complète (>95 %) et d'un ratio diastéréomérique de 80 :20 en faveur de l'isoxazoline **82a**, précurseur de la (+)-négamycine.

Les mélanges épimériques résultants des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire furent efficacement séparés et la configuration absolue au centre C5' des composés 2-isoxazolines **108a**, **108b**, **82a** et **82b** a pu être déterminée à l'aide de la spectroscopie RMN (nOe). Ces études ont permis de confirmer l'induction asymétrique en faveur de l'épimère 5'*R* de l'auxiliaire chiral *N*-tosylperhydrobenzoxazine porté par l'oléfine **80a**.

Sept étapes subséquentes, dont la récupération de l'auxiliaire chiral 8-*N*-tosylaminomenthol **78** par transacétalisation, le couplage hydrazido peptidique ainsi que l'ouverture réductive asymétrique de l'anneau 2-isoxazoline, sont envisagées pour compléter cette nouvelle synthèse de la (+)-négamycine.

CHAPITRE III

MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 Généralités

À moins d'avis contraire, les indications suivantes s'appliquent : la verrerie employée a été préalablement lavée à l'eau et au savon, rincée à l'eau, à l'acétone et séchée à l'étuve (65°C). Les aiguilles et les canules ont été lavées à l'eau et à l'acétone puis séchées à l'étuve (65°C) pour une période variant de 12 à 24 heures. Les solvants utilisés lors des réactions ont été séchés par un desséchant chimique approprié et distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. Les distillations ont été réalisées sous pression atmosphérique avec un montage à distillation simple ou fractionnée (avec colonne à distillation de type Vigreux). L'azote utilisé lors des distillations et des réactions était de grade zéro (Liquid Carbonic). Les traces d'humidité ont été éliminées par l'action d'une cartouche desséchante de Drierite^{md} ajoutée sur la ligne d'azote. Les solvants ont été transférés à l'aide de seringues jetables à usage unique (B-D^R 21G 1½ Precision Glide^R Becton Dickinson & Co.) munies d'aiguilles métalliques (Aldrich). Les montages réactionnels ainsi que les ballons contenant les réactifs ont été fermés avec des septa en caoutchouc (Aldrich). Ils ont été purgés sous une atmosphère d'azote (Liquid Carbonic). Les mélanges réactionnels ont été agités à l'aide de barreaux magnétiques recouverts de Teflon^{md}. Les solvants utilisés pour les extractions étaient de qualité ACS et n'ont pas été purifiés avant leur utilisation. Pour permettre l'isolation des produits bruts, les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de sodium ou de magnésium anhydre (Na₂SO₄ ou MgSO₄) et filtrées sous vide sur entonnoir de Hirsch ou sur büchner avec papier filtre Whatman^{md} #1 ou #40.

Les produits bruts ont été obtenus en évaporant le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif (Modèle RE-47, lot no. A08031, Yamato scientific co. Ltd, Tokyo, Japan) sous pression réduite (produite par une trompe à eau). Certains ont été purifiés par chromatographie radiale à l'aide d'un Chromatotron^{md} (modèle 7924T, Harrison Research S.No.Y03). Les fractions recueillies ont également été concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Des plaques chromatographiques commerciales ont été utilisées pour la chromatographie sur couche mince (CCM ; Silica Gel 60 F₂₅₄, 250 nm, EM Separation Technology, Merck KGaA). Les solvants utilisés pour la chromatographie étaient de qualité ACS et n'ont pas été purifiés avant leur utilisation. La révélation des plaques chromatographiques a été exécutée de trois façons: les plaques chromatographiques ont d'abord été exposées à une lumière ultraviolette de 254 nm, pour ensuite être exposées à des vapeurs d'iode puis trempées dans une solution oxydante d'acide cérium ammonium sulfate (préparée à partir de 1g de sulfate de cérium, 2,5g de molybdate d'ammonium et 100 mL H₂SO₄ 10%) ou de KMnO₄ (préparée à partir de 1g de permanganate de potassium, 2g de carbonate de potassium et 100 mL d'eau distillée) et séchées sur une plaque chauffante.

Les points de fusion ont été enregistrés avec un appareil Fisher-Johns. Ils n'ont pas été corrigés.

Les valeurs d'activité optique ont été mesurées sur un polatimètre JASCO P1010.

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 1600. Les liquides et les huiles ont été examinés tels quels en déposant une goutte entre deux pastilles de chlorure de sodium (film). Les solides ont été examinés en pastille dans le bromure de potassium (KBr).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un appareil Varian-Gemini 300BB à une fréquence de 300 MHz pour le proton et de 75 MHz pour le carbone 13, ou bien avec un appareil Varian-Inova à une fréquence de 600 MHz pour le proton et de 150 MHz pour le carbone 13. Le chloroforme deutéré (CDCl_3) a été utilisé comme solvant et le pic à 7,27 ppm (RMN ^1H) et celui à 77,0 ppm (RMN ^{13}C) ont servi de pics de référence.

Certains spectres de masse ont été obtenus sur un appareil GC-MS GCD plus gas chromatography-electron ionization detector, HPG 1800A GCD system avec une colonne crosslinked 5% ph Me silicon (épaisseur du film : 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm , HP Part, no 19091 J-433). Les spectres de masses haute résolution ont quant à eux été réalisés sur un appareil Agilent Technologies 6210 Time of flight LC-MS avec l'électronébulisateur en mode positif comme source d'ionisation, une colonne Zorbax SB-C18 2,1 X 300 mm et des particules de 3,5 μm . Il est à noter que l'écart entre les valeurs théoriques et expérimentales est d'au plus 2 ppm.

Pour les données spectrales, les codes suivants ont été utilisés :

En IRTF: bande d'absorption de (fo) = forte intensité, (m) = moyenne intensité et (fa) = faible intensité, (l) = bande large.

En RMN ^1H : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, ddd = doublet de doublet de doublets, dtd = doublet de triplet de doublets, dq = doublet de quadruplets, td = triplet dédoublé, qd = quadruplet dédoublé, l = large, app. = apparent, J = constante de couplage, δ = déplacement chimique (en ppm).

En RMN ^{13}C : CH = groupement méthyne, CH_2 = groupement méthylène, CH_3 = groupement méthyle, C_q = carbone quaternaire.

3.2 Matériel

La (+)-pulégone (Acros Organics, 92 %), la benzylamine (Aldrich, 99 %), le borohydrure de sodium (Aldrich, 99 %), l'acide benzoïque (Fisher Scientific, 99 %), le palladium sur charbon activé (Aldrich, 10% m/m), le formate d'ammonium (Fisher Scientific, 97 %), le chlorure de triméthylsilyle (Aldrich, 98 %), le diéthylacétal d'acroléine (Aldrich, 96 %), l'acide de Meldrum (Aldrich, 98 %), l'orthoformate de triéthyle (Aldrich, 98 %), l'orthoformate de triméthyle (Aldrich, 98 %), le glyoxylate d'éthyle (Aldrich, 50 % m/m dans le toluène), le nitrométhane (Aldrich, 97 %), l'alumine neutre (Aldrich, Type WN-3), le chlorure de méthanesulfonate (Aldrich, 98 %), la *N,N*-diisopropyléthylamine (Aldrich, 99 %), la diisopropylamine (Aldrich, 98 %), la dicyclohexylamine (Aldrich, 98 %), le 4-nitrobutanoate de méthyle (ICN, 97 %), l'acide 3-nitropropanoïque (Aldrich, 97 %), le chlorure de thionyle (Kodak, 99 %), le carbonate de sodium (Aldrich, 99 %), le NaCl (Aldrich, 99 %), le bicarbonate de potassium (Aldrich, 99 %), l'hydroxyde de sodium (Aldrich, 97 %), le sulfate de sodium anhydre (Aldrich, 99 %), le sulfate de magnésium (Aldrich, 98 %) ainsi que la silice (SiO_2 , Aldrich, qualité technique) ont été utilisés directement sans purification préalable.

Les solutions aqueuses ont été préparées avec de l'eau distillée. Le papier pH (pH Hydriion papers, Micro Essential Laboratory) fut utilisé pour déterminer le pH des différentes solutions.

L'éther diéthylique (Et_2O) et le tétrahydrofurane (THF) furent distillés sur sodium en présence de benzophénone (Anachemia) et ce, de façon à avoir toujours ces solvants fraîchement distillés avant les réactions. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) a été séché sur du pentoxyde de phosphore (P_2O_5), distillé et gardé sous atmosphère d'azote. La triéthylamine fut séchée sur hydruure de calcium (CaH_2), distillée et conservée sous atmosphère d'azote. Le trifluorure de bore étherate ~45% ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (Aldrich) a été

distillé avant utilisation. Le chlorure de *para*-toluènesulfonyl (Aldrich) fut recristallisé dans l'éther de pétrole (PEt) selon la procédure décrite par Perrin.⁹³ Le phénylisocyanate a été séché sur du pentoxyde de phosphore (P_2O_5) et distillé ($pE_b=46^\circ C/10\text{mmHg}$). Le 1,4-phénylène diisocyanate (Aldrich) fut purifié par dissolution dans CH_2Cl_2 , filtration et concentration du filtrat.

Les solutions nécessaires à la prise des valeurs d'activité optique ont été préparées avec du méthanol de grade HPLC (MeOH 100%, Accusolv, Anachemia) et du chloroforme de grade HPLC ($CHCl_3$ 99,9%, UV cutoff 244 nm, Fisher Scientific).

Le chloroforme deutéré ($CDCl_3$, MSD isotopes, 99,8 % atome D), l'acétonitrile deutéré (CD_3CN , Aldrich, 99,8 % atome D) ainsi que l'oxyde de deutérium (D_2O , MSD isotopes, 99,8 % atome D) furent utilisés tels quels pour les expériences RMN.

3.3 Description des protocoles et des produits

3.3.1 (-)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-Méthyl-2-(1'-méthyl-1'-benzylamino)-éthylcyclohexan-1-ol 77

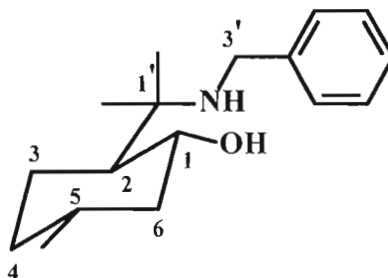
Le protocole utilisé est le même que celui développé par Eliel.⁷⁸

Dans un ballon fond rond muni d'un agitateur magnétique, 18,8 g (0,123 mol, 1 éq.) de (+)-pulégone ont été pesés. La benzylamine (20,4 g, 0,191 mol, 1,6 éq.) fut ajoutée goutte à goutte sous agitation et le mélange fut agité une heure à température ambiante. L'agitation fut arrêtée puis le mélange a été laissé au repos pour une période de 20 heures. Le mélange a ensuite été dissous avec 200 mL d'éthanol 95% et 20 mL d'eau et refroidi à 5°C avec un bain de glace. Du borohydrure de sodium solide (5,33 g, 0,140 mol, 1,1 éq.) a été ajouté sur une période de 2 heures et le mélange fut agité pour 15 heures à température pièce. Ensuite, 50 mL d'eau ont été ajoutés au mélange et après 1 heure d'agitation, 350 mL d'une solution saline à demi saturée de chlorure de sodium et 200 mL d'éther de pétrole ont été ajoutés. Le mélange a été transvidé dans une ampoule à extraction. La phase aqueuse basique a été extraite avec un volume additionnel d'éther de pétrole (5 x 100 mL).

Les phases organiques ont été combinées et lavées une fois avec de l'eau (50 mL) et par la suite extraites avec HCl 5% (3 x 100 mL). Les phases aqueuses acides ont été combinées et neutralisées avec une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH = 9 puis extraites avec un mélange hexanes / Et₂O, 1 : 1 (3 x 200 mL)¹¹⁴. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec Na₂SO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Un mélange diastéréomérique d'aminoalcool a été obtenu avec un rendement de 55% (17,8 g, 0,068 mol).

Une solution de 8,33 g (0,068 mol, 1 éq.) d'acide benzoïque dans 100 mL d'acétate d'éthyle fut préparée et refroidie à 0 °C avec un bain de glace. Le mélange d'aminoalcool (17,8 g, 0,068 mol, 1 éq.) fut dissous dans 50 mL d'acétate d'éthyle et cette solution fut ajoutée à la première. Le mélange fut agité durant 3 heures jusqu'à température ambiante et la suspension résultante fut filtrée sous vide. Le solide fut lavé avec de petites portions d'acétate d'éthyle froid puis séché sous vide durant 2 heures pour fournir le sel de benzoate de l'aminoalcool dans un rendement de 37 % (9,56 g, 0,025 mol).

Ce sel fut dissous en entier dans 100 mL de CH_2Cl_2 et le carbonate de sodium (3,98 g, 0,038 mol, 1,5 éq.) en solution dans un minimum d'eau (environ 20 mL) fut ajouté. Le mélange a été transféré dans une ampoule à extraction et la phase aqueuse basique a été extraite et lavée avec 50 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées ont été lavées une fois avec 20 mL d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à demi saturée, séchées avec le sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite pour obtenir le composé **77** pur dans un rendement global de 20 % (6,51 g, 0,25 mmol).



F.M. : C₁₇H₂₇NO

Mm : 261,4 g/mol

État : solide poudreux blanc; pf = 95°C (lit⁷⁸ : 95-96°C)

R_f : 0.41 (silice, Pet : CH₂Cl₂, 1 : 1)

[α]_D = -36,7° (c = 10,36 mg/mL, MeOH) à 24°C

[lit⁷⁸ : -31,5° (c = 0,656 mg/mL, hexanes) à 22°C]

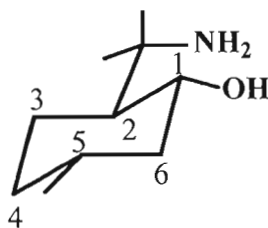
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,88-0,96 (m, 1H, H_{4ax}), 0,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃-C₅), 1,00 (qd app., *J* = 12,1 et *J* = 2,7 Hz, 1H, H_{3ax}), 1,02 (q app., *J* = 11,7, 1H, H_{6ax}), 1,20 (s, 3H, CH_{3ax}-C_{1'}), 1,23 (s, 3H, CH_{3eq}-C_{1'}), 1,34 (td, *J* = 10,8 et *J* = 3,3 Hz, 1H, H_{2ax}), 1,41-1,46 (m, 1H, H_{5ax}), 1,65-1,72 (m, 2H, H_{3eq} + H_{4eq}), 1,97 (dl, *J* = 11,8 Hz, 1H, H_{6eq}), 3,68 (td, *J* = 10,3 et *J* = 4,3 Hz, 1H, H_{1ax}), 3,73 (d, *J*_{gem} = 11,5 Hz, 1H, H_{3'α}), 3,84 (d, *J*_{gem} = 11,5 Hz, 1H, H_{3'β}), 7,24-7,32 (m, 5H, H-Ar).

Les déplacements chimiques pour le spectre RMN ¹H sont conformes à ceux reportés par Eliel⁷⁸ et Branchaud⁸⁴.

3.3.2 (-)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-Méthyl-2-(1'-méthyl-1'-aminoéthyl)-cyclohexan-1-ol **87**

Le protocole utilisé est une modification à celui développé Eliel.⁷⁹

Dans un ballon à fond rond, une masse de *N*-benzylaminoalcool (3,50 g; 13,4 mmol, 1 éq.) a été dissoute dans 30 mL de méthanol. Du palladium sur charbon 10 % (350 mg) suivie d'une solution de formate d'ammonium (6,75g; 0,107 mol, 8 éq.) dans 15 mL d'eau ont été ajoutés. Le mélange a été agité à l'aide d'un barreau magnétique et chauffé à reflux pour 3 heures. Le mélange a été refroidi à température de la pièce et filtré sous vide en lavant avec 100 mL d'un mélange 1 :1, méthanol/eau. Le filtrat a ensuite été concentré sur évaporateur rotatif puis dissous dans 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a été basifiée jusqu'à pH = 11 avec du NaOH 2M (environ 15 mL) puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques ont été combinées, séchées avec le sulfate de sodium anhydre, filtrées et roto-évaporées. L'aminoalcool **87** fut obtenu sans purification dans un rendement de 94 % (2,16g, 12,6 mmol).



F. M. : C₁₀H₂₁NO

Mm : 171,2 g/mol

État : solide jaunâtre, pf = 62-64°C

R_f = 0,05 (silice, MeOH)

[α]_D = -4,64° (c = 9,05 mg/mL, MeOH) à 24°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,82-0,98 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{ax}} + \text{H}_{4\text{ax}}$), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 0,98 (q app., $J = 11,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{ax}}$), 1,07-1,20 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{ax}}$), 1,11 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_{1'}$), 1,17 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{éq}}\text{-C}_{1'}$), 1,35-1,52 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{ax}}$), 1,62-1,70 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{éq}} + \text{H}_{4\text{éq}}$), 1,96 (ddd, $J = 11,9$, $J = 5,7$ et $J = 3,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{éq}}$), 3,63 (td, 1H, $J = 10,1$ et $J = 3,9$ Hz, H_1).

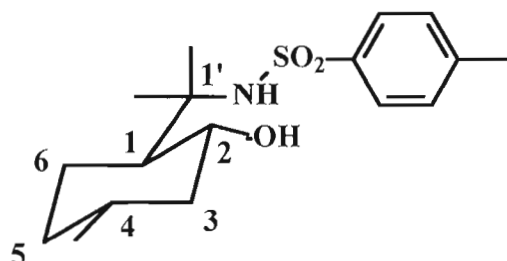
Les déplacements chimiques des signaux pour le spectre **RMN ^1H** sont conformes à ceux rapportés par Eliel⁷⁹, Branchaud⁸⁴ et Lacoste.⁸¹

3.3.3 (-)-*N*-[1-((1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-Hydroxy-4-méthyl-cyclohexyl)-1-méthyl-éthyl]-4-méthylbenzènesulfonamide **78**

Le protocole employé est le même que celui élaboré par Chiasson.¹⁵

Dans un ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique et sous atmosphère d'azote, une solution d'aminoalcool **87** (1,0 g, 5,85 mmol, 1 éq.) et de triéthylamine (3,26 mL, 23,4 mmol, 4 éq.) dans le dichlorométhane fraîchement distillé (30 mL) fut refroidie à 0°C. Par la suite, le chlorure de triméthylsilyle a été ajouté (0,78 mL, 6,15 mmol, 1,05 éq.) et le mélange fut agité durant 30 minutes (l'apparition d'une coloration jaune pâle avec un dégagement gazeux de HCl a été observé). Ensuite le chlorure de *para*-toluènesulfonyl (1,12 g, 5,85 mmol, 1 éq.) a été ajouté à la mixture. Le mélange fut laissé sous agitation magnétique durant 7 heures en remontant lentement à 25°C. Ensuite, environ 10 mL de HCl 2,5M ont été ajoutés à la solution jusqu'à l'obtention d'un pH = 2, et une quantité équivalente de méthanol a été ajoutée. La mixture fut agitée durant la nuit puis environ 10 mL d'une solution de carbonate de potassium saturée ont été ajoutés au mélange pour obtenir un pH = 10. La solution aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (4 X 40 mL). La phase organique a été lavée avec une solution semi-saturée en NaCl (2 X 20 mL) puis avec

de l'eau distillée (1 X 15 mL). Ensuite la phase organique a été séchée avec du Na_2SO_4 anhydre, filtrée et évaporée pour ainsi obtenir le produit désiré sans purification avec un rendement de 97% (1,85 g, 5,69 mmol).



F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$

Mm : 325,40 g/mol

État : solide blanc, pf = 147-148°C

R_f = 0,29 (silice, Hexanes : CH_2Cl_2 :EtOAc, 6:2:2)

Révélateur: acide cérium ammonium sulfate

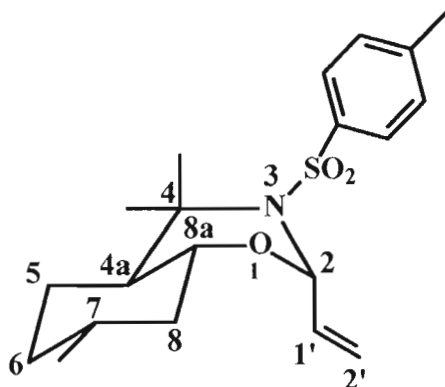
$[\alpha]_D = -9,7^\circ$ (c = 6,4 mg/mL, MeOH) à 24°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,79-0,89 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{ax}}$ + $\text{H}_{6\text{ax}}$), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1,08 (q app., J = 11,9 Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 1,20 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_{1'}$), 1,21 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{eq}}\text{-C}_{1'}$), 1,34-1,48 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{ax}}$), 1,50 (td app., J = 11,0 et J = 3,3 Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{ax}}$), 1,60-1,73 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{eq}}$ + $\text{H}_{6\text{eq}}$), 1,89 (ddd, J = 11,9, J = 5,8 et J = 4,0 Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{eq}}$), 2,21 (sl, 1H, OH), 2,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 3,69 (td, J = 10,4 et J = 4,0 Hz, 1H, H_2), 7,14 (sl, 1H, NH), 7,27 (d, J_{vic} = 8,2 Hz, 2H, $m\text{-Ar-H}$ du substituant SO_2), 7,80 (d, J_{vic} = 8,2 Hz, 2H, $o\text{-Ar-H}$ du substituant SO_2).

Les déplacements chimiques et la multiplicité des signaux pour le spectre **RMN ^1H** sont conformes à ceux rapportés par Lacoste⁸¹, Branchaud⁸⁴ et Chiasson¹⁵.

3.3.4 (+)-(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-2-Éthényl-*N*-*para*-toluènesulfonyl-4,4,7-triméthyl-octahydro-1,3-benzoxazine 80a

Dans un ballon fond rond purgé à l'azote, le *N*-tosylaminoalcool **78** (1,07g, 3,29 mmol, 1 éq.) fut dissous dans 60 mL de THF anhydre puis le diéthylacétal d'acroléine (4,27 g, 32,9 mmol, 10 éq.) fut ajouté. Le mélange a été refroidi à -40 °C et le BF₃·Et₂O (467 mg, 3,29 mmol, 1 éq.) fut ajouté. Puis la solution fut agitée pour 30 minutes jusqu'à l'atteinte d'une température réactionnelle de - 5 °C et l'agitation fut maintenue à cette température durant 5 heures. La neutralisation de cette réaction fut par la suite menée à froid. D'abord, du Na₂CO₃ (300 mg) fut ajouté et le mélange fut agité 15 minutes. Ensuite, 0,5 mL de triéthylamine furent ajoutés suivi de 10 minutes d'agitation. Enfin, 25 mL d'une solution aqueuse de bicarbonate de potassium 5% furent injectés et le mélange fut agité durant 20 minutes jusqu'à l'atteinte de la température ambiante. La phase aqueuse fut extraite avec de l'éther diéthylique (4 x 50 mL) et les phases organiques furent combinées, lavées avec 50 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées puis concentrées sur évaporateur rotatif. Le résidu fut analysé par RMN ¹H afin d'établir un ratio isomérique **80a** : **80b** supérieur à 95 : 5 en faveur de l'isomère chaise-bateau **80a**. Une purification par chromatographie radiale (gradient d'éluant hexanes : CH₂Cl₂ : EtOAc allant de 12 : 1 : 1 à 6 : 1 : 1) a permis d'isoler le mélange isomérique dans un rendement de 75 % (900 mg, 2,48 mmol) et de récupérer 22 % (241 mg, 0,74 mmol) de l'aminoalcool de départ n'ayant pas réagit. Le mélange isomérique fut dissous dans le pentane et l'oléfine **80a** fut obtenue pure par cristallisation dans un rendement isolé de 52 % (621 mg, 1,71 mmol).



F.M. : $C_{20}H_{29}NO_3S$

Mm : 363,4 g/mol

État : Solide cristallin blanc (orthorombique), pf = 91-92°C

R_f = 0,65 (silice, Hexanes:CH₂Cl₂:EtOAc, 4:1:1)

$[\alpha]_D$ = +52,9° (c = 8,45 mg/mL, MeOH) à 24°C

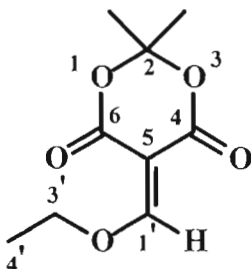
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,78-1,04 (m, 2H, H_{5ax} + H_{6ax}), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃-C₇), 1,13 (q app., J = 11,6 Hz, 1H, H_{8ax}), 1,22 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 1,30-1,42 (m, 1H, H₇), 1,61 (s, 3H, CH_{3éq}-C₄), 1,60-1,71 (m, 2H, H_{5éq} + H_{6éq}), 2,07 (dl, J = 11,6 Hz, 1H, H_{8éq}), 2,12 (td, J = 11,4 et J = 3,1 Hz, 1H, H_{4a}), 2,41 (s, 3H, CH₃-Ph), 3,54 (td, J = 11,3 et J = 4,4 Hz, 1H, H_{8a}), 5,27 (d, $J_{vic\ cis}$ = 10,7 Hz, 1H, H_{2'} *trans*), 5,54 (d, $J_{vic\ trans}$ = 17,3 Hz, 1H, H_{2'} *cis*), 5,99 (dd, J_{vic} = 4,5 Hz et $J_{allylique}$ = 2,4 Hz, 1H, H₂), 6,21 (ddd, $J_{vic\ trans}$ = 17,4 Hz, $J_{vic\ cis}$ = 10,5 Hz et J_{vic} = 2,8 Hz, 1H, H_{1'}), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H, *mé*ta-Ar-H du substituant SO₂), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H, *ortho*-Ar-H du substituant SO₂).

Les déplacements chimiques et la multiplicité des signaux pour le spectre **RMN ¹H** sont conformes à ceux rapportés par Branchaud et Lacoste.^{84,81}

3.3.5 5-(Éthoxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **91**

Le protocole employé est une adaptation de celui rapporté par Polansky.⁹⁶

Dans un ballon fond rond de 10 mL purgé à l'azote et muni d'un agitateur magnétique, le 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (acide de Meldrum, 202 mg, 1,40 mmol, 1 éq.) et l'orthoformate de triéthyle (722 mg, 4,87 mmol, 3,5 éq.) ont été ajoutés. Le mélange fut agité à chaud (85-95 °C) au moyen d'un bain d'eau recouvert d'un mince film d'huile durant 4 heures, puis refroidi à température ambiante. L'orthoformate de triéthyle excédent fut évaporé sous vide par évaporateur rotatif à chaud et le résidu a été laissé au congélateur durant 12 heures. Le mélange fut filtré sous vide et les cristaux ont été rincés avec trois portions d'environ 1,5 mL d'Et₂O froid, puis laissés à sécher sous vide durant une heure. Un rendement de 72 % fut ainsi obtenu pour le composé **91** (203 mg, 1,01 mmol), sans purification supplémentaire.



F.M. : C₉H₁₂O₅

Mm : 200,2 g/mol

État : solide orangé, pf = 81-82 °C (lit⁹⁶ : 87-88,5°C)

Rf : 0,15 (silice, EtOAc 100 %)

Révélateurs : UV et acide cérium ammonium sulfate

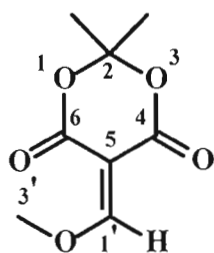
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H_{4'}), 1,72 (s, 6H, 2 CH₃-C₂), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H_{3'}), 8,24 (s, 1H, H_{1'}).

Les données spectrales pour la RMN ^1H étant conformes à celles rapportées par Polansky⁹⁶, le produit n'a pas été caractérisé davantage avant son utilisation pour l'étape suivante.

3.3.6 5-(Méthoxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **92**

Le protocole employé est une adaptation de celui rapporté par Polansky.⁹⁶

Dans un ballon fond rond de 10 mL purgé à l'azote et muni d'un agitateur magnétique, le 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (acide de Meldrum, 509 mg, 3,53 mmol, 1 éq.) et l'orthoformate de triméthyle (2,62 g, 24,7 mmol, 7 éq.) ont été ajoutés. Le mélange fut agité à chaud (85-95 °C) au moyen d'un bain d'eau recouvert d'un mince film d'huile durant 3 heures, puis refroidi à température ambiante. L'orthoformate de triméthyle excédent fut évaporé sous vide par évaporateur rotatif à chaud et la formation d'un solide fut immédiatement observée. Le mélange fut ensuite filtré sous vide et les cristaux ont été rincés avec 4 portions d'environ 2 mL d' Et_2O froid, puis laissés à sécher sous vide durant une heure. Un rendement de 69 % fut ainsi obtenu pour le composé **92** (451 mg, 2,42 mmol), sans purification supplémentaire.



F.M. : $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5$

Mm : 186,2 g/mol

État : solide verdâtre, pf = 134-136 °C (lit⁹⁶ : 136-137 °C)

Rf : 0,15 (silice, EtOAc 100 %)

Révélateurs : UV et acide cérium ammonium sulfate

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,73 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4,29 (s, 3H, H_3), 8,16 (s, 1H, H_1).

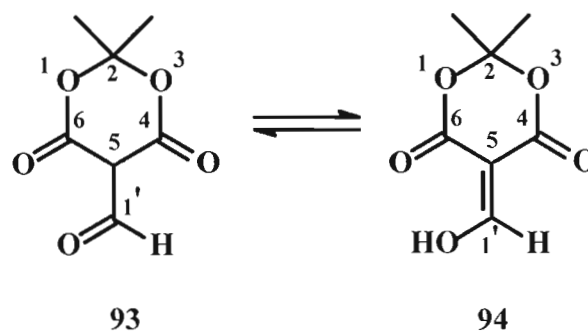
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27,03 (CH_3 , 2C, 2 $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 66,01 (CH_3 , C_3), 96,66 (C_q , C_5), 104,40 (C_q , C_2), 158,23 (C_q , C_4 ou C_6), 162, 84 (C_q , C_4 ou C_6), 176,68 (C_q , C_5).

Les données spectrales pour la RMN ^1H étant conformes à celles rapportées par Polansky⁹⁶, le produit n'a pas été caractérisé davantage avant son utilisation pour l'étape suivante.

3.3.7 5-(hydroxyméthylidène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione 94

Le protocole employé est une adaptation de celui rapporté par Polansky.⁹⁶

Dans un ballon fond rond muni d'un agitateur magnétique, le composé **91** (104 mg, 0,518 mmol) ou le composé **92** (305 mg, 1,64 mmol) fut dissous dans 25 mL de HCl 2,5 M et la solution fut agitée durant une heure. Ensuite, 20 mL d'une solution saturée de NaCl sont ajoutés au mélange et ce dernier est extrait avec de l'éther diéthylique (4 x 40 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous vide par évaporateur rotatif pour fournir directement le produit désiré pur dans des rendements respectifs de 70 % (62,5 mg, 0,363 mmol) et de 78 % (221 mg, 1,28 mmol).



F.M. : C₇H₈O₅

Mm : 172,1 g/mol

État : solide jaune

Rf : 0,13 (silice, EtOAc 100 %)

Révélateurs : UV et acide cérium ammonium sulfate

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,78 (s, 6H, 2 CH₃-C₂), 3,64 (32 %, s, 1H, **93**-H₅), 8,56 (68 %, s, 1H, **94**-H_{1'}).

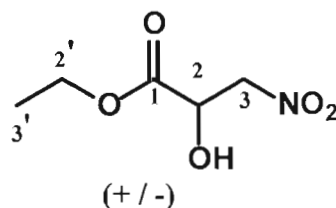
Les données spectrales pour la RMN ¹H étant conformes à celles rapportées par Polansky⁹⁶, le produit n'a pas été caractérisé davantage avant son utilisation pour l'étape suivante.

3.3.8 2-Hydroxy-3-nitropropanoate d'éthyle **99**

Le protocole utilisé est une modification à celui élaboré par Hoberg.⁹⁹

Dans un ballon fond rond de 25 mL purgé à l'azote et muni d'un agitateur magnétique, le nitrométhane (7,18 g, 118 mmol, 6 éq.), le glyoxylate d'éthyle (4,00 g d'une solution de 50 % m/m dans le toluène, 19,6 mmol, 1 éq.) et l'alumine neutre (7,00 g) furent ajoutés dans cet ordre. Le mélange fut agité à température ambiante durant 4 jours puis filtré sous vide. Le résidu d'alumine fut rincé avec 4 portions de

40 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat ainsi que les portions de rinçage furent combinés et évaporées sous pression réduite. Le produit brut fut purifié par chromatographie radiale en employant un gradient d'éluant hexanes : EtOAc allant de 9 : 1 à 3 : 2. Le nitroalcool pur **99** fut ainsi isolé dans un rendement de 49 % (1,57 g).



F.M. : $C_5H_9NO_5$

Mm : 163,1 g/mol

État : solide poudreux jaune, pf = 37-39 °C

Rf : 0,25 (silice, hexanes : EtOAc, 6 : 4)

Révélateurs : iode et acide cérium ammonium sulfate

IRTF (film) : 3483 (ml, OH), 2986, 2939 (fa, CH), 1740 (fo, C=O), 1563, 1380 (fo, NO₂), 1474, 1425 (fa, CH₂), 1273, 1221 (m, C-O-C), 1125, 1016 (m, C-OH), 861, 846 cm⁻¹ (fa, C-N).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H_{3'}), 3,37 (sl, 1H, OH), 4,31-4,42 (m, 2H, H_{2'}), 4,64 (t, J = 4,1 Hz, 1H, H₂), 4,78 (d, J = 4,1 Hz, 2H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 13,74 (CH₃, C_{3'}), 62,76 (CH₂, C_{2'}), 67,43 (CH, C₂), 76,74 (CH₂, C₃), 170,66 (C_q, C=O).

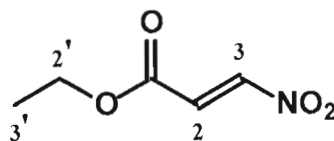
L'attribution des signaux pour la **RMN ¹³C** a été confirmée à l'aide d'une expérience DEPT.

GC-MS (70 eV, m/z): 116 ($M^+ - \text{HNO}_2$, 5%), 103 ($M^+ - \text{CH}_2\text{NO}_2$, 1%), 101 ($M^+ - (\text{OH} + \text{OCH}_2\text{CH}_3)$, 1%), 90 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2^+$, 63%), 88 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2^+$, 7%), 73 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3^+$, 12 %), 71 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2^+$, 37 %), 62 ($\text{CH}_3\text{NO}_2\text{H}^+$, 100%), 60 (CH_2NO_2^+ , 9%), 46 (NO_2^+ , 22 %).

3.3.9 3-Nitroacrylate d'éthyle 100

Le protocole utilisé est une modification à celui élaboré par Hoberg.⁹⁹

Dans un ballon fond rond de 25 mL purgé à l'azote et muni d'un agitateur magnétique, le nitroalcool **99** (0,565 g, 3,46 mmol, 1 éq.) fut dissous dans 4 mL de CH_2Cl_2 puis la solution fut refroidie à -70°C . Le chlorure de méthanesulfonate (0,416g, 3,63 mmol, 1,05 éq.) fut ajouté goutte à goutte suivi d'une solution de *N,N*-diisopropyléthylamine (0,984 g, 7,61 mmol, 2,2 éq.) dans 1 mL de CH_2Cl_2 . Le mélange fut agité à -70°C durant 2 heures, puis à température ambiante durant 2 heures additionnelles. La réaction a été arrêtée par l'ajout de 10 mL d'eau froide dans le mélange puis la phase aqueuse fut extraite avec 3 x 15 mL de dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec 20 mL d'eau, puis avec 25 mL d'une solution aqueuse de NaCl semi-saturée, séchées sur Na_2SO_4 anhydre et concentrées sur évaporateur rotatif. Le résidu fut purifié par chromatographie radiale (éluant hexanes : EtOAc, 95 : 5) pour fournir le nitroalcène **100** pur dans un rendement de 3,2 % (16 mg).



F.M. : $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$

Mm : 145,1 g/mol

État : huile jaunâtre

Rf : 0,27 (silice, hexanes : EtOAc, 9 : 1)

Révélateur : UV

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{H}_{3'}$), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7,10 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, H_2), 7,69 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H, H_3).

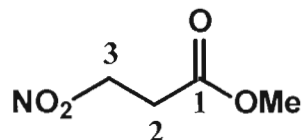
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,00 (CH_3 , $\text{C}_{3'}$), 62,43 (CH_2 , $\text{C}_{2'}$), 127,68 (CH , C_2), 148,95 (CH , C_3), 162,61 (C_q , $\text{C}=\text{O}$).

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont conformes à ceux reportés par Hoberg⁹⁹ pour ce composé.

3.3.10 3-Nitropropanoate de méthyle **103**

Le protocole utilisé est une modification à celui développé par Pereira.¹¹⁰

Dans un ballon à fond rond purgé à l'azote et muni d'un agitateur magnétique, l'acide 3-nitropropanoïque (510 mg, 4,28 mmol, 1 éq.) fut dissous dans 12 mL de méthanol absolu. Puis, une quantité catalytique de chlorure de thionyle (0,04 mL, 65 mg, 0,546 mmol, 0,1 éq.) fut ajoutée et la réaction a été portée à reflux pour une période 2 heures. Le mélange fut ensuite refroidi à température pièce et évaporé à sec par évaporateur rotatif sous pression réduite. Le résidu fut enfin purifié sur une colonne préparative (3 cm de silice dans la cheminée d'un verre frité de 2,5 cm de diamètre, éluant hexanes : CH_2Cl_2 : EtOAc, 1 : 1 : 1) pour fournir le 3-nitropropanoate de méthyle **103** pur dans un rendement de 97 % (555 mg).



F.M. : $C_4H_7NO_4$

Mm : 133,1 g/mol

État : huile jaune claire

Rf : 0,51 (silice, hexanes : CH_2Cl_2 : EtOAc, 3 : 3 : 3)

Révélateur : permanganate de potassium

IRTF (film) : 2964 (fa, CH), 1743 (fo, C=O), 1557, 1382 (fo, NO_2), 1439 (m, CH_2), 1257, 1196 (m, C-O-C), 869, 839 cm^{-1} (fa, C-N).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 3,00 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H_2), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,67 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H_3).

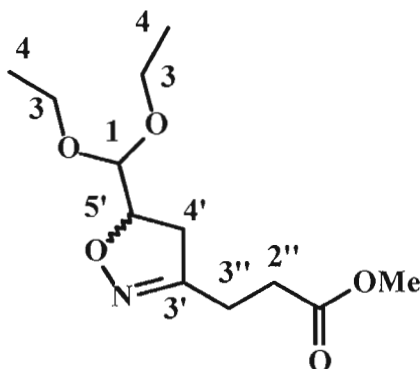
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 30,76 (CH_2 , C_2), 52,33 (CH_3 , OMe), 69,61 (CH_2 , C_3), 169,85 (C_q , C=O).

GC-MS (70 eV, m/z): 102 ($M^+ - OCH_3$, 31%), 87 ($M^+ - NO_2$, 15%), 74 ($M^+ - CO_2CH_3$, < 1%), 59 ($CO_2CH_3^+$, 100%), 55 ($C_3H_3O^+$, 65%), 46 (NO_2^+ , 6%).

Les données spectrales d'IRTF, de RMN 1H et de RMN ^{13}C sont conformes à celles rapportées par Pereira.¹¹⁰

3.3.11 3-[5-(Diéthoxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle 107

Dans un ballon fond rond muni d'un agitateur magnétique et sous atmosphère d'azote, le 4-nitrobutanoate de méthyle **104** (0,5 mL, 3,91 mmol, 1,2 éq.) a été dilué dans 20 mL de THF anhydre. Le diéthylacétal d'acroléine (0,5 mL, 3,26 mmol, 1 éq.) fut ensuite ajouté, suivi du phénylisocyanate (1,77 mL, 16,25 mmol, 5 éq) et de la triéthylamine (135 μ L, 0,975 mmol, 0,3 éq.). Le mélange a été porté à reflux durant 48 heures puis la réaction fut interrompue par l'ajout de 5 mL d'eau distillée à chaud. Le reflux fut maintenu pour une période de 20 heures et le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, puis dans un bain de glace durant une heure afin de faire précipiter la diphénylurée formée. Le mélange a été filtré sous vide et le précipité fut lavé avec de l'éther diéthylique froid. Cette étape de précipitation-filtration fut répétée 3 fois et le filtrat fut transféré dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse fut extraite avec de l'éther (2 x 10 mL) et les phases étherées furent combinées, séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sur évaporateur rotatif. Le résidu fut purifié par chromatographie radiale (éluant hexanes : CH_2Cl_2 : EtOAc, 12 : 1 : 1) pour obtenir un rendement isolé de 17 % (144 mg) de l'isoxazoline **107** pure.



F.M. : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

Mm : 259,3 g/mol

État : huile jaunâtre

Rf : 0,14 (silice, hexanes : CH_2Cl_2 : EtOAc, 3 : 1 : 1)

Révélateurs : acide cérium ammonium sulphate et UV

IRTF (film) : 2979, 2933 (fo, CH), 1737 (fo, C=O), 1543 (fa, C=N), 1439 (m, CH_2), 1371, 1339 (fa, CH_3), 1202, 1163, 1131 (fa, C-O-C ester), 1066 (m, C-O-C ether), 871 (m, N-O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H_4), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H_4), 2,55 (t app., $J = 3,0$ Hz, 4H, $\text{H}_{2''} + \text{H}_{3''}$), 2,85 (dd, $J_{\text{gem}} = 17,3$ Hz et $J_{\text{vic}} = 10,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'\beta}$), 2,92 (dd, $J_{\text{gem}} = 17,3$ Hz et $J_{\text{vic}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'\alpha}$), 3,45-3,55 (m, 2H, H_3), 3,59 (s, 3H, OMe), 3,58-3,69 (m, 2H, H_3), 4,34 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, H_1), 4,48 (ddd, $J_{\text{vic}} = 10,0$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7,5$ Hz et $J_{\text{vic}} = 4,7$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,94 (CH_3 , C_4), 15,04 (CH_3 , C_4), 22,77 (CH_2 , $\text{C}_{2''}$ ou $\text{C}_{3''}$), 30,15 (CH_2 , $\text{C}_{3''}$ ou $\text{C}_{2''}$), 38,01 (CH_2 , C_4), 51,49 (CH_3 , OMe), 63,07 (CH_2 , C_3), 64,08 (CH_2 , C_3), 80,05 (CH, C_5), 102,1 (CH, C_1), 157,35 (C_q , $\text{C}_{3'}$), 172,39 (C_q , C=O).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** ainsi que **^{13}C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY et DEPT.

GC-MS (70 eV, m/z): 258 ($\text{M}^+ - \text{H}$, < 1%), 228 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 1%), 214 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$, 1%), 182 ($\text{M}^+ - (\text{H} + \text{OCH}_3 + \text{OCH}_2\text{CH}_3)$, 24%), 103 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}^+$, 100%), 75 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2^+$, 68%), 47 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}_2^+$, 59%).

LCMS-HR-TOF (ESI, m/z) : **calculée** pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+ = 282,13119$ g/mol
mesurée pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+ = 282,13138$ g/mol

calculée pour $[C_{12}H_{21}NO_5 + H]^+ = 260,14925$ g/mol

mesurée pour $[C_{12}H_{21}NO_5 + H]^+ = 260,14891$ g/mol

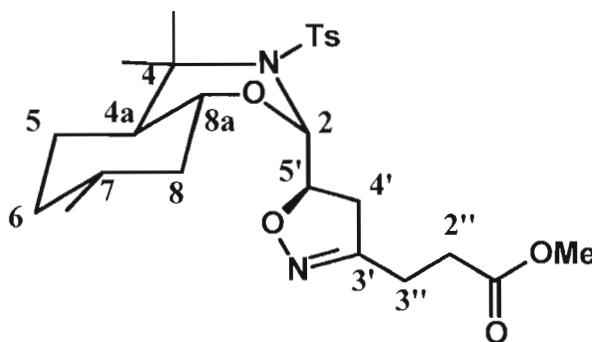
3.3.12 (- et +)-3-{(5*R* et 5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108

Le protocole utilisé est une modification de celui développé par Kurth.¹¹²

Dans un ballon fond rond muni d'un agitateur magnétique et sous atmosphère d'azote, l'oléfine perhydrobenzoxazine **80a** (49 mg, 0,134 mmol, 1 éq.) fut dissoute dans 3 mL de dichlorométhane anhydre. Le 1,4-phénylène diisocyanate (64 mg, 0,402 mmol, 3 éq.) ainsi que la dicyclohexylamine (7 mg, 0,04 mmol, 0,3 éq.) furent ensuite ajoutés. Par la suite, 0,89 mL d'une solution de 4-nitrobutanoate de méthyle **104** dans le CH₂Cl₂ (0,038 mL/mL, 39 mg, 0,267 mmol, 2 éq) fut ajouté goutte à goutte sur une période d'une demi-heure. La solution fut agitée à température ambiante durant 24 heures puis 3 équivalents de diisocyanate et 0,3 équivalent de dicyclohexylamine furent encore ajoutés. Le mélange fut remis sous agitation à température ambiante pour une autre période de 24 heures puis 1 équivalent supplémentaire de diisocyanate, 0,3 équivalent de dicyclohexylamine ainsi que 2 autres équivalents de 3-nitrobutanoate de méthyle furent ajoutés. La réaction fut ensuite agitée à température ambiante durant 5 jours supplémentaires jusqu'à complétion. L'excès de 1,4-phénylène diisocyanate fut hydrolysé par l'ajout de 5 mL d'eau suivie d'une agitation pour la nuit. La suspension fut filtrée sur Büchner, le précipité fut rincé avec 100 mL de CH₂Cl₂ et le filtrat fut concentré par évaporateur rotatif jusqu'à un volume total d'environ 20 mL. La phase aqueuse fut extraite avec du dichlorométhane (4 x 25 mL). Les phases organiques furent combinées, lavées avec 40 mL d'une solution aqueuse semi-saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄

anhydre, filtrées et évaporées. Un spectre RMN ^1H du produit brut a permis de déterminer un ratio diastéréomérique **108a**:**108b** de 86:14. Une purification par chromatographie radiale (éluant hexanes : CH_2Cl_2 : EtOAc, 3 : 1 : 1) a permis d'isoler un mélange diastéréomérique des composés **108a** et **108b** dans un rendement de 87 % (57 mg). Une partie de ce mélange fut repurifiée par chromatographie radiale (éluant hexanes : CHCl_3 : CH_3CN , 4 : 15 : 1) afin d'isoler 53% (35 mg) de l'isomère majoritaire **108a** pur et 6% (4 mg) de l'isomère minoritaire **108b** pur.

3.3.12a (-)-3-[(5*R*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]propanoate de méthyle **108a**



F.M. : $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

Mm : 492,6 g/mol

État : huile translucide

Rf : 0,38 (silice, hexanes : CHCl_3 : CH_3CN , 1 : 8 : 1)

Révélateurs : acide cérium ammonium sulfate et UV

$[\alpha]_{\text{D}} = -95,8^\circ$ ($c = 6,3$ mg/mL, CHCl_3) à 25°C

IRTF (film) : 2949, 2925, 2867 (m, CH), 1738 (fo, C=O), 1598 (fa, C=N), 1455 (m, C=C), 1437 (m, CH₂), 1370 (fa, CH₃), 1329, 1154 (fo, O=S=O), 1127, 1089, 1067 (m, C-O), 987, 930, 875, 787, 759 (m, CH aromatique), 679 cm⁻¹ (fo, O-C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 0,80 (qd app., $J = 12,6$ Hz et $J = 2,9$ Hz, 1H, H_{6ax}), 0,90 (d, $J_{vic} = 6,2$ Hz, 3H, CH₃-C₇), 0,91 (qd app., $J = 12,6$ Hz et $J = 2,9$ Hz, 1H, H_{5ax}), 1,07 (q app., $J = 12,0$ Hz, 1H, H_{8ax}), 1,17 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 1,33-1,40 (m, 1H, H_{7ax}), 1,49 (s, 3H, CH_{3éq}-C₄), 1,58 (dq app., $J = 12,6$ Hz et $J = 2,9$ Hz, 1H, H_{5éq}), 1,64 (dl, $J = 12,6$ Hz, 1H, H_{6éq}), 1,72 (tl, $J = 11,8$ Hz, 1H, H_{4a}), 2,10 (dl, $J = 12,5$ Hz, 1H, H_{8éq}), 2,41 (s, 3H, CH₃-Ph), 2,64-2,70 (m, 4H, H_{2''} et H_{3''}), 3,11 (dd, $J_{gem} = 17,5$ Hz et $J_{vic} = 10,4$ Hz, 1H, H_{4'α}), 3,28 (dd, $J_{gem} = 17,5$ Hz et $J_{vic} = 6,3$ Hz, 1H, H_{4'β}), 3,48 (td, $J = 11,1$ Hz et $J = 4,2$ Hz, 1H, H_{8a}), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 5,08 (ddd, $J_{vic} = 10,4$ Hz, $J_{vic} = 7,9$ Hz et $J_{vic} = 6,3$ Hz, 1H, H_{5'}), 5,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H₂), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, méta-Ar-H du substituant SO₂), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ortho-Ar-H du substituant SO₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 21,43 (CH₃, CH₃-Ph), 21,52 (CH₃, CH_{3ax}-C₄), 21,77 (CH₃, CH₃-C₇), 23,05 (CH₂, C_{3''}), 25,78 (CH₂, C₅), 29,04 (CH₃, CH_{3éq}-C₄), 30,39 (CH₂, C_{2''}), 30,98 (CH, C₇), 34,30 (CH₂, C₆), 40,29 (CH₂, C_{4'}), 42,31 (CH₂, C₈), 47,20 (CH, C_{4a}), 51,76 (CH₃, OMe) 61,45 (C_q, C₄), 73,48 (CH, C_{8a}), 83,68 (CH, C_{5'}), 85,42 (CH, C₂), 126,58 (CH, 2C, ortho-SO₂-C), 129,50 (CH, 2C, méta-SO₂-C), 140,95 (C_q, C-SO₂), 142,94 (C_q, para-SO₂-C), 157,92 (C_q, C_{3'}), 172,70 (C_q, C=O).

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** ainsi que **¹³C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, nOe et DEPT.

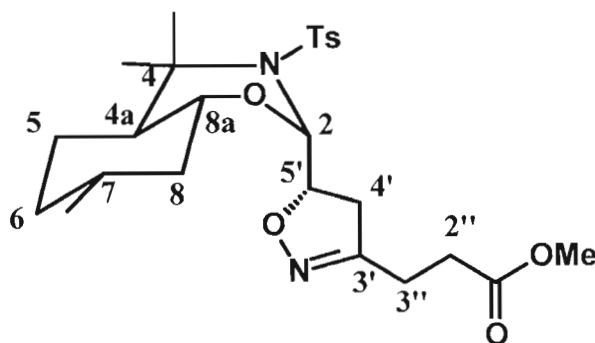
LCMS-TOF (ESI, m/z) : 515 ([M+Na]⁺, 100 %), 493 ([M+H]⁺, 1%), 339 ([M+2H]⁺, - Ts, 14%), 322 ([M+H]⁺ - TsNH₂, 2%).

LCMS-HR-TOF (ESI, m/z) :

calculée pour $[C_{25}H_{36}N_2O_6S + Na]^+ = 515,21863$ g/mol

mesurée pour $[C_{25}H_{36}N_2O_6S + Na]^+ = 515,21968$ g/mol

3.3.12b (+)-3-{(5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[e][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}propanoate de méthyle 108b



F.M. : $C_{25}H_{36}N_2O_6S$

Mm : 492,6 g/mol

État : huile translucide

Rf : 0,29 (silice, hexanes : $CHCl_3$: CH_3CN , 1 : 8 : 1)

Révélateurs : acide cérium ammonium sulfate et UV

$[\alpha]_D = +58,6^0$ ($c = 2,9$ mg/mL, $CHCl_3$) à 24^0C

IRTF (film) : 2946, 2926, 2865 (m, CH), 1736 (fo, C=O), 1598 (fa, C=N), 1452 (m, C=C), 1437 (m, CH_2), 1370 (fa, CH_3), 1330, 1154 (fo, O=S=O), 1093, 1069 (m, C-O), 987, 931, 877, 787, 762 (m, CH aromatique), 678 cm^{-1} (m, O-C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 0,88-0,95 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{ax}} + \text{H}_{6\text{ax}}$), 0,93 (d, $J_{\text{vic}} = 6,6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_7$), 1,08 (q app., $J = 11,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{ax}}$), 1,25 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_4$), 1,38 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{eq}}\text{-C}_4$), 1,39-1,47 (m, 1H, $\text{H}_{7\text{ax}}$), 1,55-1,63 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{eq}}$), 1,65-1,70 (m, 1H, $\text{H}_{6\text{eq}}$), 1,90 (tl, $J = 10,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{a}}$), 1,99 (dl, $J = 11,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{eq}}$), 2,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2,61-2,70 (m, 4H, $\text{H}_{2''} + \text{H}_{3''}$), 3,07 (dd, $J_{\text{gem}} = 17,6$ Hz et $J_{\text{vic}} = 10,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'\alpha}$), 3,25 (dd, $J_{\text{gem}} = 17,6$ Hz et $J_{\text{vic}} = 6,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'\beta}$), 3,57 (td, $J = 10,8$ Hz et $J = 3,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 5,22 (ddd, $J_{\text{vic}} = 10,6$ Hz, $J_{\text{vic}} = 6,6$ Hz et $J_{\text{vic}} = 4,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 5,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H_2), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, méta-Ar-H du substituant SO_2), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ortho-Ar-H du substituant SO_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 21,48 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 21,94 (CH_3 , $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_4$), 22,59 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-C}_7$), 23,13 (CH_2 , $\text{C}_{3''}$), 25,19 (CH_2 , C_5), 27,21 (CH_3 , $\text{CH}_{3\text{eq}}\text{-C}_4$), 30,49 (CH_2 , $\text{C}_{2''}$), 31,09 (CH , C_7), 34,36 (CH_2 , C_6), 40,13 (CH_2 , $\text{C}_{4'}$), 41,53 (CH_2 , C_8), 48,10 (CH , $\text{C}_{4\text{a}}$), 51,84 (CH_3 , OMe) 62,59 (C_q , C_4), 76,15 (CH , $\text{C}_{8\text{a}}$), 82,12 (CH , $\text{C}_{5'}$), 86,83 (CH , C_2), 126,62 (CH , 2C, ortho- $\text{SO}_2\text{-C}$), 129,48 (CH , 2C, méta- $\text{SO}_2\text{-C}$), 141,91 (C_q , C-SO_2), 142,77 (C_q , para- $\text{SO}_2\text{-C}$), 157,85 (C_q , $\text{C}_{3'}$), 172,83 (C_q , C=O).

L'attribution des signaux pour la **RMN ^1H** ainsi que **^{13}C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, nOe et DEPT.

LCMS-TOF (ESI, m/z) : 515 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %), 493 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 13%), 339 ($[\text{M}+2\text{H}]^+ - \text{Ts}$, 8%), 301 ($[\text{M}+\text{Na}]^+ - (\text{Ts} + \text{COOMe})$, 6%).

LCMS-HR-TOF (ESI, m/z) :

calculée pour $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^+ = 515,21863$ g/mol

mesurée pour $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^+ = 515,21953$ g/mol

3.3.13 (- et +)-2-[(5*R* et 5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]acétate de méthyle **82**

Le protocole utilisé est une modification de celui développé par Kurth.¹¹²

Dans une microfiole conique de 5 mL, le 3-nitropropanoate de méthyle **103** (92 mg, 0,689 mmol, 4,8 équ.), l'oléfine perhydrobenzoxazine **80a** (53 mg, 0,145 mmol, 1 équ.), un microagitateur magnétique et 0,4 mL de toluène ont été ajoutés dans cet ordre et le mélange fut agité jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Le 1,4-phénylène diisocyanate (211 mg, 1,32 mmol, 9,1 équ.) fut ensuite ajouté suivi de 0,5 mL de toluène et le mélange fut agité 10 minutes. La diisopropylamine (28 mg, 0,277 mmol, 1,9 équ.) a finalement été ajoutée suivi de 0,4 mL de toluène et le mélange fut porté à reflux sous atmosphère d'azote durant 5 heures. Le mélange réactionnel fut ensuite refroidi à température ambiante, transféré dans un ballon fond rond à l'aide de CH₂Cl₂, évaporé à sec sur évaporateur rotatif puis remis en suspension dans 15 mL d'Et₂O à l'aide d'un bain ultrason. Afin d'hydrolyser l'excès de 1,4-phénylène diisocyanate, 15 mL d'eau distillée furent ensuite ajoutés et la suspension fut agitée vigoureusement à température ambiante durant une nuit. Le mélange fut ensuite concentré à chaud sur évaporateur rotatif afin d'en évaporer l'eau, remis en suspension dans 25 mL d'Et₂O à l'aide d'un bain ultrason puis filtré sur entonnoir de Hirsh. Le précipité fut rincé avec trois autres portions de 25 mL d'Et₂O, puis avec 30 mL de CH₂Cl₂ jusqu'à ce que les analyses par CCM n'indiquent plus la présence du produit final dans le filtrat. Les filtrats furent combinés, séchés sur Na₂SO₄, filtrés et évaporés. Un spectre RMN ¹³C quantitatif (± 3-5%) du produit brut a permis de déterminer un ratio diastéréomérique **82a** : **82b** de 80 :20.

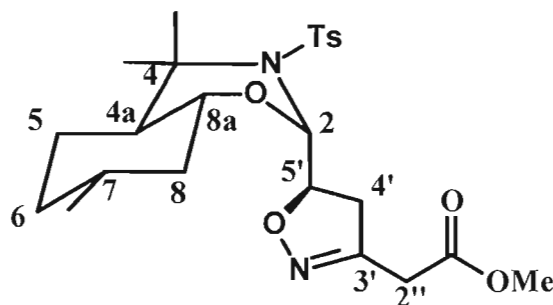
Méthode de purification 1 :

Le produit brut a directement été purifié par chromatographie radiale (éluant hexanes : CHCl_3 : CH_3CN , 4 : 15 : 1) pour fournir 62 % (43 mg) de l'isomère majoritaire **82a** et 16 % (11 mg) de l'isomère minoritaire **82b**.

Méthode de purification 2 :

Le produit brut fut solubilisé dans 25 mL d' Et_2O et la phase organique fut lavée avec une solution saturée de Na_2CO_3 (2 x 7 mL), puis avec une solution semi-saturée de Na_2CO_3 (3 x 7 mL) et de nouveau avec une solution saturée (1 x 7mL) et semi-saturée (2 x 7 mL) de Na_2CO_3 afin de retirer l'excès de 3-nitropropanoate de méthyle. La phase organique fut ensuite séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée, évaporée et le résidu fut purifié par chromatographie radiale (éluant hexanes : CHCl_3 : CH_3CN , 4 : 15 : 1) pour fournir 50 % (34 mg) de l'isomère majoritaire **82a** et 12 % (9 mg) de l'isomère minoritaire **82b**.

3.3.13a (-)-2-[(5*R*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]acétate de méthyle
82a



F.M. : C₂₄H₃₄N₂O₆S

Mm : 478,6 g/mol

État : huile translucide

Rf : 0,20 (silice, hexanes : CHCl₃ : CH₃CN, 4 : 15 : 1)

Révélateurs : iode, acide cérium ammonium sulfate et UV

[α]_D = -117,2° (c = 4,5 mg/mL, CHCl₃) à 23°C

IRTF (film) : 2950, 2927, 2867 (m, CH), 1742 (fo, C=O), 1597 (fa, C=N), 1457 (m, C=C), 1437 (fa, CH₂), 1364 (fa, CH₃), 1328, 1154 (fo, O=S=O), 1129, 1092, 1068 (m, C-O), 988, 928, 789, 760 (m, CH aromatique), 677 cm⁻¹ (fo, O-C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 0,81 (qd app., *J* = 12,7 Hz et *J* = 3,0 Hz, 1H, H_{6ax}), 0,91 (d, *J*_{vic} = 6,3 Hz, 3H, CH₃-C₇), 0,92 (qd app., *J* = 12,7 Hz et *J* = 3,4 Hz, 1H, H_{5ax}), 1,07 (q app., *J* = 11,9 Hz, 1H, H_{8ax}), 1,21 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 1,34-1,42 (m, 1H, H_{7ax}), 1,50 (s, 3H, CH_{3éq}-C₄), 1,58 (dq app., *J* = 12,7 Hz et *J* = 3,0 Hz, 1H, H_{5éq}), 1,65 (dl, *J* = 12,7 Hz, 1H, H_{6éq}), 1,70 (tl, *J* = 10,5 Hz, 1H, H_{4a}), 2,12 (dtd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 4,1 Hz et *J*_w = 2,0 Hz, 1H, H_{8éq}), 2,43 (s, 3H, CH₃-Ph), 3,30 (dd, *J*_{gem} = 17,6 Hz et *J*_{vic} = 10,6 Hz, 1H, H_{4'α}), 3,38 (dd, *J*_{gem} = 17,6 Hz et *J*_{vic} = 6,5 Hz, 1H, H_{4'β}), 3,46 (d, *J*_{gem} = 17,3 Hz, 1H, H_{2''α}), 3,50 (d, *J*_{gem} = 17,3 Hz, 1H, H_{2''β}), 3,50 (td, *J* = 11,0 Hz et *J* =

4,1 Hz, 1H, H_{8a}), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 5,20 (ddd, $J_{\text{vic}} = 10,6$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7,9$ Hz et $J_{\text{vic}} = 6,5$ Hz, 1H, H_{5'}), 5,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H₂), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, méta-Ar-H du substituant SO₂), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ortho-Ar-H du substituant SO₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 21,39 (CH₃, CH₃-Ph), 21,70 (CH₃, CH_{3ax}-C₄), 21,76 (CH₃, CH₃-C₇), 25,85 (CH₂, C₅), 28,96 (CH₃, CH_{3eq}-C₄), 31,13 (CH, C₇), 33,18 (CH₂, C_{2''}), 34,48 (CH₂, C₆), 39,80 (CH₂, C_{4'}), 42,35 (CH₂, C₈), 47,44 (CH, C_{4a}), 52,21 (CH₃, OMe) 61,71 (C_q, C₄), 73,94 (CH, C_{8a}), 84,52 (CH, C_{5'}), 85,83 (CH, C₂), 126,82 (CH, 2C, ortho-SO₂-C), 129,51 (CH, 2C, méta-SO₂-C), 141,25 (C_q, C-SO₂), 142,95 (C_q, para-SO₂-C), 153,19 (C_q, C_{3'}), 168,79 (C_q, C=O).

L'attribution des signaux pour la **RMN ¹H** ainsi que **¹³C** a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, nOe et DEPT.

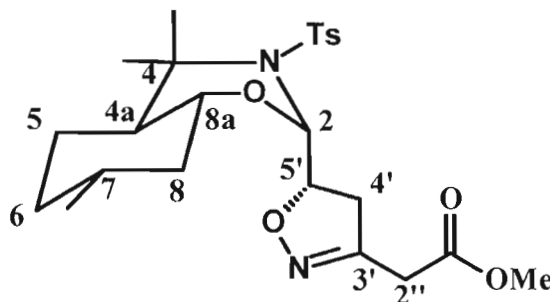
LCMS-TOF (ESI, m/z) : 501 ([M+Na]⁺, 100 %), 325 ([M+2H]⁺ – Ts, 33%), 308 ([M+H]⁺ – TsNH₂, 6%).

LCMS-HR-TOF (ESI, m/z) :

calculée pour [C₂₄H₃₄N₂O₆S + Na]⁺ = 501,20298 g/mol

mesurée pour [C₂₄H₃₄N₂O₆S + Na]⁺ = 501,20294 g/mol

3.3.13b (+)-2-{(5*S*)-[(2*S*, 4*aS*, 7*R*, 8*aR*)-4,4,7-Triméthyl-3-(toluène-4-sulfonyl)-octahydrobenzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}acétate de méthyle
82b



F.M. : C₂₄H₃₄N₂O₆S

Mm : 478,6 g/mol

État : huile translucide

Rf : 0,12 (silice, hexanes : CHCl₃ : CH₃CN, 4 : 15 : 1)

Révélateurs : iode, acide cérium ammonium sulfate et UV

[α]_D = +50,8° (c = 4,6 mg/mL, CHCl₃) à 21°C

IRTF (film) : 3059 (fa, =CH), 2951, 2926, 2866 (m, CH), 1742 (fo, C=O), 1598 (fa, C=N), 1455 (m, C=C), 1437 (m, CH₂), 1364 (m, CH₃), 1331, 1154 (fo, O=S=O), 1093 (m, C-O), 815, 788, 763 (m, CH aromatique), 678 cm⁻¹ (fo, O-C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 0,85-0,94 (m, 2H, H_{5ax} + H_{6ax}), 0,93 (d, *J*_{vic} = 6,3 Hz, 3H, CH₃-C₇), 1,08 (q app., *J* = 11,9 Hz, 1H, H_{8ax}), 1,25 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 1,40 (s, 3H, CH_{3éq}-C₄), 1,40-1,47 (m, 1H, H_{7ax}), 1,62 (dq app., *J* = 12,7 Hz et *J* = 2,9 Hz, 1H, H_{5éq}), 1,67 (dl, *J* = 6,8 Hz, 1H, H_{6éq}), 1,91 (td, *J* = 11,0 et *J* = 2,9 Hz, 1H, H_{4a}), 1,99 (dtd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 3,9 Hz et *J*_w = 1,7 Hz, 1H, H_{8éq}), 2,42 (s, 3H, CH₃-Ph), 3,22 (dd, *J*_{gem} = 18,1 Hz et *J*_{vic} = 9,8 Hz, 1H, H_{4'β}), 3,32 (dd, *J*_{gem} = 18,1 Hz et *J*_{vic} = 6,0 Hz, 1H, H_{4'α}), 3,43 (d, *J*_{gem} = 16,6 Hz, 1H, H_{2''α}), 3,47 (d, *J*_{gem} = 16,6 Hz, 1H, H_{2''β}), 3,58 (td, *J* = 10,7 Hz et *J* = 3,9 Hz, 1H, H_{8a}), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 5,32 (ddd, *J*_{vic} = 9,8

Hz, $J_{vic} = 6,0$ Hz et $J_{vic} = 4,4$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 5,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H_2), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, méta-Ar-H du substituant SO_2), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, ortho-Ar-H du substituant SO_2).

RMN 1H (CD_3CN , 600 MHz): δ 0,86-0,95 (m, 2H, $H_{5ax} + H_{6ax}$), 0,91 (d, $J_{vic} = 6,6$ Hz, 3H, CH_3-C_7), 0,99 (q app., $J = 11,9$ Hz, 1H, H_{8ax}), 1,11 (s, 3H, $CH_{3ax}-C_4$), 1,36-1,43 (m, 1H, H_{7ax}), 1,47 (s, 3H, $CH_{3eq}-C_4$), 1,61-1,65 (m, 2H, $H_{5eq} + H_{6eq}$), 1,91 (td, $J = 11,4$ et $J = 3,3$ Hz, 1H, H_{4a}), 1,96-1,99 (m 1H, H_{8eq}), 2,41 (s, 3H, CH_3-Ph), 3,11 (dd, $J_{gem} = 17,9$ Hz et $J_{vic} = 5,9$ Hz, 1H, $H_{4'\beta}$), 3,20 (dd, $J_{gem} = 17,8$ Hz et $J_{vic} = 10,4$ Hz, 1H, $H_{4'\alpha}$), 3,44 (s, 2H, $H_{2''}$), 3,51 (td, $J = 11,2$ Hz et $J = 4,4$ Hz, 1H, H_{8a}), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,16 (ddd, $J_{vic} = 10,4$ Hz, $J_{vic} = 8,4$ Hz et $J_{vic} = 5,9$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 5,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_2), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, méta-Ar-H du substituant SO_2), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, ortho-Ar-H du substituant SO_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 21,48 (CH_3 , CH_3-Ph), 21,94 (CH_3 , $CH_{3ax}-C_4$), 22,57 (CH_3 , CH_3-C_7), 25,22 (CH_2 , C_5), 27,28 (CH_3 , $CH_{3eq}-C_4$), 31,09 (CH , C_7), 33,21 (CH_2 , $C_{2''}$), 34,37 (CH_2 , C_6), 39,59 (CH_2 , $C_{4'}$), 41,57 (CH_2 , C_8), 48,17 (CH , C_{4a}), 52,34 (CH_3 , OMe) 62,56 (C_q , C_4), 76,10 (CH , C_{8a}), 82,72 (CH , $C_{5'}$), 86,47 (CH , C_2), 126,66 (CH , 2C, ortho- SO_2-C), 129,47 (CH , 2C, méta- SO_2-C), 141,92 (C_q , $C-SO_2$), 142,75 (C_q , para- SO_2-C), 153,06 (C_q , $C_{3'}$), 168,94 (C_q , $C=O$).

L'attribution des signaux pour la **RMN 1H** ainsi que ^{13}C a été confirmée à l'aide d'expériences COSY, nOe et DEPT.

LCMS-TOF (ESI, m/z) : 501 ($[M+Na]^+$, 100 %), 325 ($[M+2H]^+ - Ts$, 11%), 308 ($[M+H]^+ - TsNH_2$, 2%), 301 ($[M+Na]^+ - (TsNH_2 + OMe)$, 45%), 279 ($[M+H]^+ - (TsNH_2 + OMe)$, 14%).

LCMS-HR-TOF (ESI, m/z) :

calculée pour $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^{+} = 501,20298 \text{ g/mol}$

mesurée pour $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{Na}]^{+} = 501,20293 \text{ g/mol}$

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. K.B.G. Torsell, *Nitriles oxides, nitronates and nitrinates in organic synthesis : novel strategies in synthesis*, VCH Publishers, **1987**.
2. D. Simoni, G. Grisolia, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F. P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. D. Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, *J. Med. Chem.*, **48**, **2005**, 723-736.
3. J. I. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. I. De Lucas, W. Drinkenburg, J. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, I. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, **2007**, 3649-3660.
4. P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Piperno, *Tetrahedron*, **60**, **2004**, 3643-3651.
5. I. T. Hwang, H. R. Kim, D. J. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song, K. Y. Cho, *J. Agric. Food Chem.*, **53**, **2005**, 8639-8643.
6. R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **63**, **1998**, 4069-4078.
7. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, **1983**, 5826-5833.
8. V. Jäger, W. Schwab, V. Buss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, **1981**, 601-603.
9. A. K. Ghosh, G. Gong, *Org. Lett.*, **9**, **2007**, 1437-1440.
10. P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, **1994**, 6015-6016.
11. T. Mineno, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **68**, **2003**, 6591-6596.
12. M. Lemaire, N. Veny, T. Veny, E. Gallienne, R. Chênevert, J. Bolte, *Synlett*, **8**, **2002**, 1359-1361.
13. E. Gallienne, T. Gefflaut, J. Bolte, M. Lemaire, *J. Org. Chem.*, **71**, **2006**, 894-902.
14. P.J. Zimmermann, I. Blannikova, V. Jäger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, **2000**, 910-912.

-
15. J.-F. Chiasson, *Nouvelle approche dans la synthèse asymétrique d'alcaloïdes indolizidine*, mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM, **2006**.
16. L. F. James, K. E. Painter, W. Gaffield, R. J. Molyneux, *J. Agric. Food Chem.*, **52**, **2004**, 3211-3230.
17. J. D. Roberts, J.-L. D. Klein, R. Palmantier, S. T. Dhume, M. D. George, K. Olden, *Cancer Detect. Prev.* **22**, **1998**, 455-462.
18. G. K. Ostrander, N. K. Scribner, L. R. Rohrschneider, *Cancer Res.* **48**, **1988**, 1091-1094.
19. J. L. Klein, J. D. Roberts, M. D. George, J. Kurtzberg, P. Breton, J. C. Chermann, K. Olden, *Br. J. Cancer*, **80**, **1999**, 87-95.
20. R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. De Goede, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. L. Ploegh, *Nature*, **330**, **1987**, 74-77.
21. A. R. Minter, A. A. Fuller, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, **2003**, 6846-6847.
22. A. A. Fuller, B. Chen, A. R. Minter, A. K. Mapp, *Synlett* **2004**, 1409-1413.
23. A. A. Fuller, B. Chen, A. R. Minter, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, **2005**, 5376-5383.
24. V. Jäger, W. Schwab, V. Buss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, **1981**, 601-603.
25. R. Müller, T. Leibold, M. Pätz, V. Jäger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, **1994**, 1295-1298.
26. M. Hamada, T. Takeuchi, S. Kondo, Y. Ikeda, H. Naganawa, K. Maeda, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **23**, **1970**, 170-171.
27. S. Kondo, S. Shibahara, S. Takahashi, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, **1971**, 6305-6306.
28. S. Shibahara, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, **1972**, 4353-4354.
29. S. Mizuno, K. Nitta, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **23**, **1970**, 581-588.

-
30. S. Mizuno, K. Nitta, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **23**, **1970**, 589-594.
31. Y. Uehara, S. Kondo, H. Umezawa, K. Suzukake, M. Hori, *J. Antibiot.*, **25**, **1972**, 685-688.
32. M. Arakawa, M. Shiozuka, Y. Nakayama, T. Hara, M. Hamada, S. Kondo, D. Ikeda, Y. Takahashi, R. Sawa, Y. Nonomura, K. Sheykholeslami, K. Kondo, K. Kaga, T. Kitamura, Y. Suzuki-Miyagoe, S. Takeda, R. Matsuda, *J. Biochem.*, **134**, **2003**, 751-758.
33. E. R. Barton-Davis, L. Cordiner, D. I. Shoturma, S. E. Leiland, H. L. Sweeney, *J. Clin. Invest.*, **104**, **1999**, 375-381.
34. V. Allamand, L. Bidou, M. Arakawa, C. Floquet, M. Shiozuka, M. Paturneau-Jouas, C. Gartioux, G. S. Butler-Browne, V. Mouly, J.-P. Rousset, R. Matsuda, D. Ikeda, P. Guicheney, *J. Gene Med.*, **10**, **2008**, 217-224.
35. S. Kondo, H. Yamamoto, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **24**, **1971**, 732-734.
36. Y. Uehara, M. Hori, S. Kondo, M. Hamada, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **29**, **1976**, 937-943.
37. S. Kondo, K. Yoshida, T. Ikeda, K. Iinuma, Y. Honma, M. Hamada, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **30**, **1977**, 1137-1139.
38. S. Kondo, K. Iinuma, K. Yoshida, K. Yokose, Y. Ikeda, M. Shimazaki, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **29**, **1976**, 208-211.
39. B. Raju, S. Anandan, S. Gu, P. Herradura, H. O'Dowd, B. Kim, M. Gomez, C. Hackbarth, C. Wu, W. Wang, Z. Yuan, R. White, J. Trias, D. V. Patel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, **2004**, 3103-3107.
40. B. Raju, K. Mortell, S. Anandan, H. O'Dowd, H. Gao, M. Gomez, C. Hackbarth, C. Wu, W. Wang, Z. Yuan, R. White, J. Trias, D. V. Patel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, **2003**, 2413-2418.
41. W. Streicher, H. Reinshagen, F. Turnowsky, *J. Antibiot.*, **31**, **1978**, 725-728.
42. G. Pasquet, D. Boucherot, W. R. Pilgrim, B. Wright, *Tetrahedron Lett.*, **21**, **1980**, 931-934.

-
43. A. Pierdet, L. Nédélec, V. Delaroff, A. Allais, *Tetrahedron*, 39, **1980**, 1763-1772.
44. Y.-F. Wang, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, **1982**, 6465-6466.
45. D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.*, 29, **1988**, 2373-2376.
46. M. Shimizu, A. Morita, T. Fujisawa, *Chemistry Letters*, **1998**, 467-468.
47. S. De Bernardo, J. P. Teng, G. Sasso, M. Weigele, *Tetrahedron Lett.*, 29, **1988**, 4077-4080.
48. U. Schimdt, F. Stäbler, A. Lieberknecht, *Synthesis*, **1992**, 482-486.
49. C. D. Maycock, M. T. Barros, A. G. Santos, L. S. Godinho, *Tetrahedron Lett.*, 33, **1992**, 4633-4636.
50. S. V. Naidu, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 3793-3796.
51. S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, **2002**, 1307-1315.
52. M. Jurczak, D. Socha, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, 52, **1996**, 1411-1424.
53. D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.*, 36, **1995**, 135-138.
54. H. Iida, K. Kasahara, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, **1986**, 4647-4648.
55. Kasahara, K.; Iida, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.*, 54, **1989**, 2225-2233.
56. J. J. Masters, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, 58, **1993**, 4547-4554.
57. J. J. Masters, L. S. Hegedus, J. Tamariz, *J. Org. Chem.*, 56, **1991**, 5666-5671.
58. J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, **1978**, 2226-2227.
59. S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, **1996**, 1919-1922.
60. R. P. Jain, R. M. Williams, *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 6361-6165.

-
61. Y. Hayashi, T. Regnier, S. Nishiguchi, M. O. Sydnes, D. Hashimoto, J. Hasegawa, T. Katoh, T. Kajimoto, M. Shiozuka, R. Matsuda, M. Nodéc, Y. Kiso, *Chem. Commun.*, **2008**, 2379-2381
62. U. S. Racgerlaa, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **56**, **1991**, 401-404.
63. Y. S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.*, **1983**, 738-742.
64. Y.S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.*, **1984**, 309-313.
65. H. Marrugo, *Étude de la diastéréosélectivité des réactions 1,3-dipolaires via des silacétals*, mémoire de maîtrise en chimie, UQAM, **1999**.
66. H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, **2007**, 3235-3285.
67. S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Org. Prep. Prod. Int.*, **33**, **2001**, 103-172.
68. K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **98**, **1998**, 863-909.
69. K. Fukui, *Theory of orientation and stereoselection*, Berlin, Springer, **1975**.
70. I. Fleming, *Frontier orbitals and organic chemical reactions*, Toronto, John Wiley & Sons, **1994**.
71. A. Kamimura, K. Hori, *Tetrahedron*, **50**, **1994**, 7969-7980.
72. J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, **2001**, 2082-2084.
73. M. Tsuji, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.*, **2002**, 1112-1113.
74. Y. Ukaji, K. Inomata, *Synlett*, **2003**, 1075-1087.
75. W. Oppolzer, A. J. Kingma, S. K. Pillai, *Tetrahedron Letters*, **32**, **1991**, 4893-4896.
76. M. Desroses, F. Chéry, A. Tatibouët, O. De Lucchi, P. Rollin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, **2002**, 2535-2539.
77. A. Ros, E. Alvarez, H. Dietrich, Fernandez, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Synlett*, **2005**, 2899-2904.

-
78. X. C. He, E. L. Eliel, *Tetrahedron*, 43, **1987**, 4979-4989.
79. E.L. Eliel, X.C. He, *J. Org. Chem.*, 55, **1990**, 2114-2119.
80. J.-É. Lacoste, C. Soucy, F. D. Rochon, L. Breau, *Tetrahedron Letters*, 39, **1998**, 9121-9124.
81. J.-É. Lacoste, *Synthèse asymétrique d'isoxazoline : Étude de la régiosélectivité et de la diastéréosélectivité de réactions 1,3-dipolaires*, mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM, **1998**.
82. C. Poisson, *Synthèses asymétriques et régiosélectives d'isoxazoline par l'entremise de perhydro-1,3-benzoxazines*, mémoire de maîtrise de chimie, UQÀM, **2001**.
83. C. Poisson, J.-É. Lacoste, F. D. Rochon, L. Breau, *Tetrahedron*, **2008**, manuscrit en préparation.
84. S. Branchaud, *Synthèse asymétrique de 2-isoxazoline par cycloaddition d'oxydes de nitrile sur les 2-vinyl-perhydrobenzoxazines*, mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM, **2004**.
85. H.-J. Gi., Y. Xiang, R. F. Shinazi, K. Zhao, *J. Org. Chem.*, 62, **1997**, 88-92.
86. S. K. Armstrong, E. W. Colington, J. G. Knight, A. Naylor, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1433-1447.
87. E. Eibler, J. Kasbauer, H. Pohl, J. Sauer, *Tetrahedron Letters*, 28, **1987**, 1097-1100.
88. J. N. Kim, E. K. Ryu, *Synth. Commun.*, 20, **1990**, 1373-1377.
89. G. A. Lee, *Synthesis*, **1982**, 508.
90. A. Hassner, K. M. Rai, *Synthesis*, **1989**, 57-59.
91. T. Mukaiyama, T. Hashino, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, **1960**, 5339-5342.
92. Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis*, **1997**, 309-312.

-
93. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals*, 3^{ième} édition, Pergamon Press, Toronto, Canada, **1988**.
94. F.D. Rochon, L. Breau, *Acta Crystallographica Section C*, **C55**, **1999**, 1587-1589.
95. W. Gerrard, E.D. Macklen, *Chem. Rev.*, **59**, **1959**, 1105-1123.
96. G.A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, O. E. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **98**, **1957**, 564-578.
97. M. Sato, N. Yoneda, N. Katagira, H. Watanabe, C. Kaneko, *Synthesis*, **1986**, 672-674.
98. S. S. Ghabrial, I. Thomsen, K. B. G. Torssell, *Acta Chemica Scandinavica*, **B41**, **1987**, 426-434.
99. J. K. Addo, P. Teesdale-Spitte, J.O. Hoberg, *Synthesis*, **12**, **2005**, 1923-1925.
100. N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, VCH, **2001**, pp 30-44; 159-160.
101. R. M. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **15**, **1974**, 3215-3216.
102. T. M. Williams, R. Crumbie, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **50**, **1985**, 91-97.
103. J. Melton, J. E. Mc Murry, *J. Org. Chem.*, **40**, **1975**, 2138-2139.
104. R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, **1975**, 801-811.
105. A. K. Saikia, N. C. Barua, R. P. Sharma, A. C. Ghosh, *Synthesis*, **1994**, 685-686.
106. R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, **2000**, 1015-1025.
107. R. S. Varma, R. Dahiya, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **38**, **1997**, 5131-5134.
108. D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.
109. G. Solomons, C. Fryhle, *Chimie organique*, Modulo, **2000**, p. 734-737.
110. P. C. Silva, J. S. Costa, V. L. P. Pereira, *Synth. Commun.*, **31**, **2001**, 595-600.

-
111. A. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, *Tetrahedron Lett.*, 39, **1998**, 8563-8566.
112. E. J. Kantorowski, S. P. Brown, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.*, 63, **1998**, 5272-5274.
113. P. Hentschel, H. Zengel, M. Bergfeld, *AU Patent* 523314 (B2), **1982**.
114. Note: se référer à la **section 2.1.1** pour cette étape d'extraction.